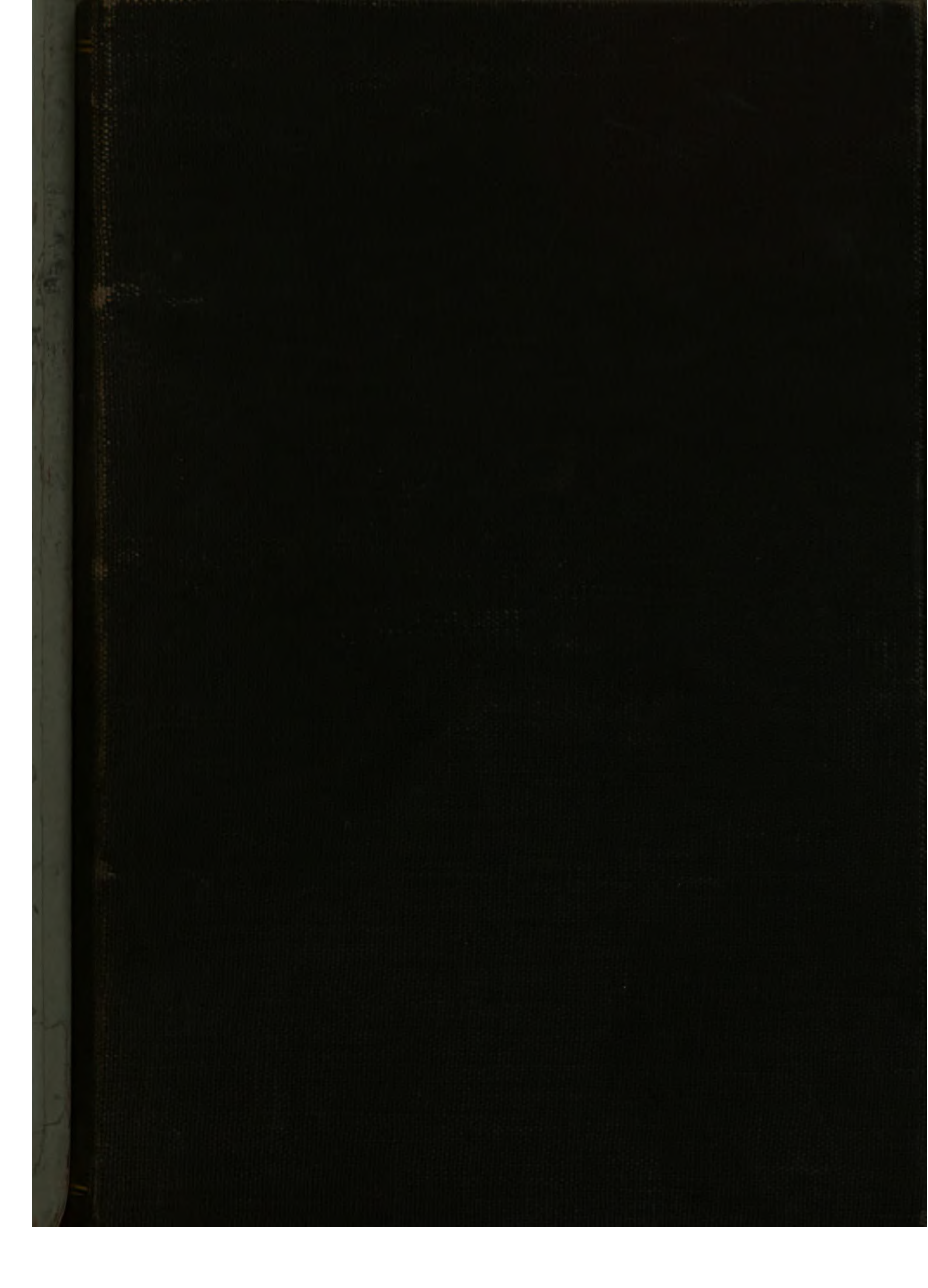
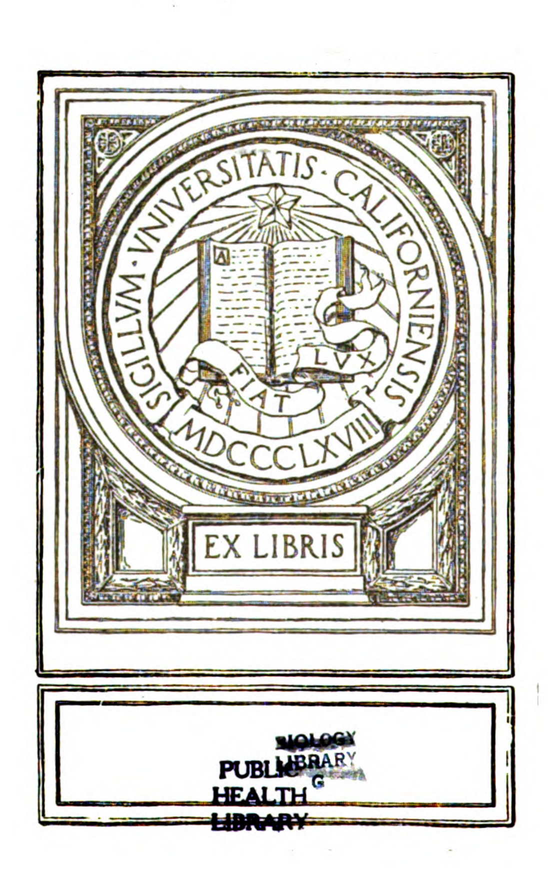
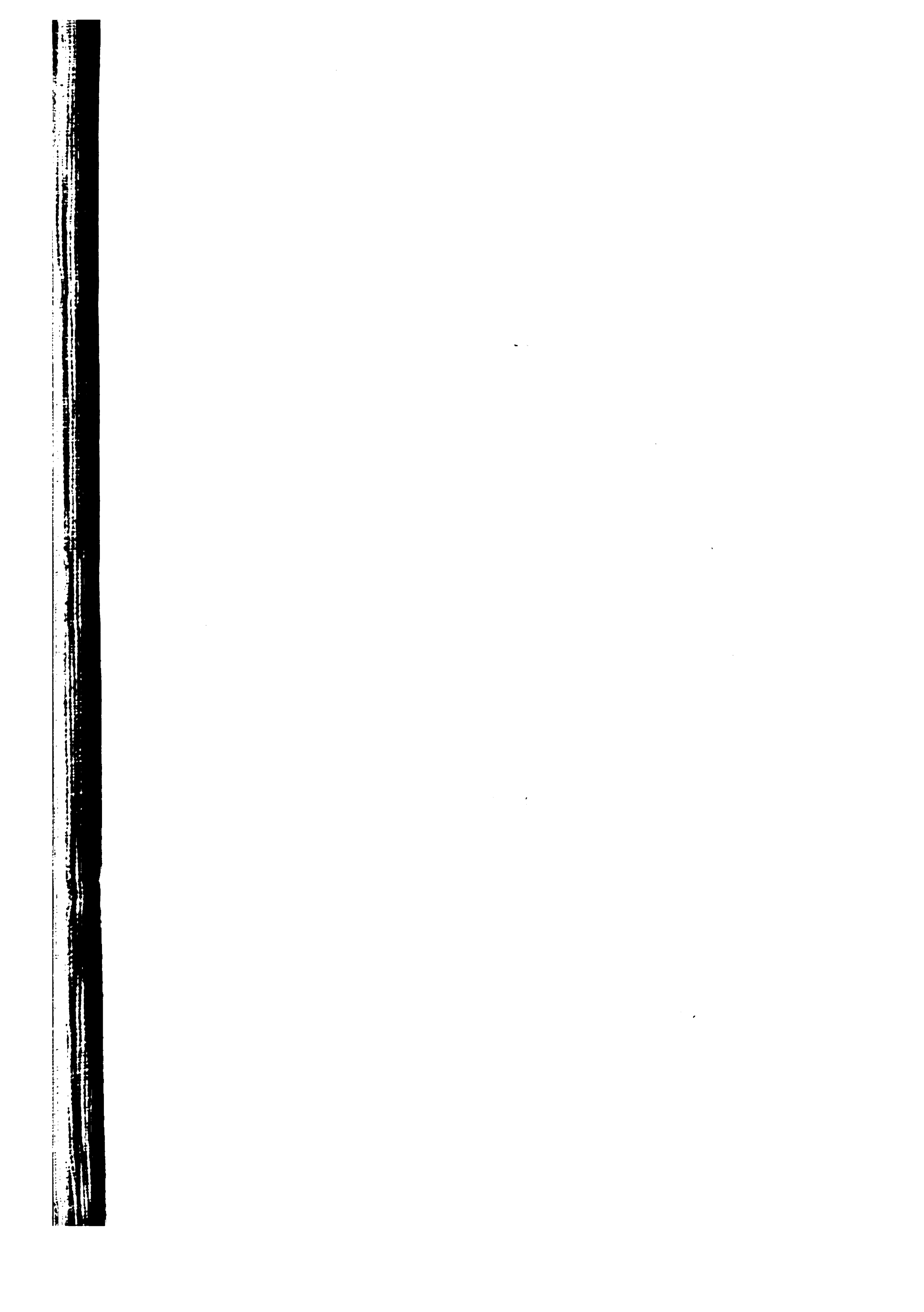
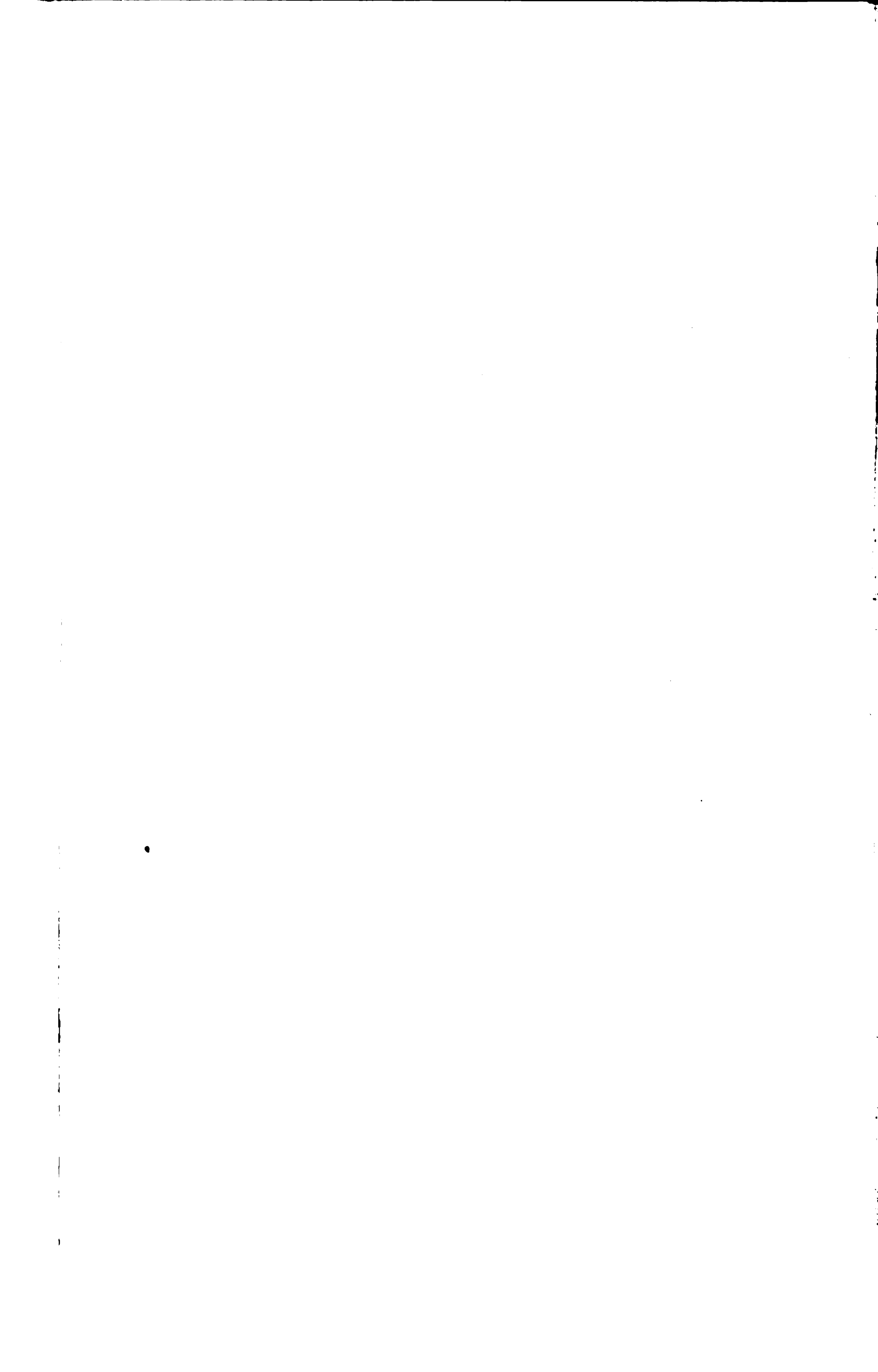





SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
LVX
FIAT
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS







ZEITSCHRIFT
FÜR
HYGIENE
UND
INFEKTIONSKRANKHEITEN

BEGRÜNDET VON ROBERT KOCH UND CARL FLÜGGE

HERAUSGEGEBEN

VON

F. NEUFELD — BERLIN
M. HAHN — BERLIN
R. DOERR — BASEL

103. BAND. 1. HEFT
MIT 11 TEXTABBILDUNGEN
(AUSGEGEBEN AM 3. JULI 1924)



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1924

Die „Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten“ erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, deren vier einen Band bilden. Der Band umfaßt ca. 40—50 Druckbogen.

Der für diese Zeitschrift errechnete Bandpreis hat seine Gültigkeit nur während der Dauer des Erscheinens.

An Sonderdrucken werden den Herren Mitarbeitern von jeder Arbeit im Umfange von nicht mehr als 24 Druckseiten bis 100 Exemplare, von größeren Arbeiten bis zu 60 Exemplare kostenfrei geliefert. Doch bittet die Verlagsbuchhandlung, nur die zur tatsächlichen Verwendung benötigten Exemplare zu bestellen. Über die Freiexemplare hinaus bestellte Exemplare werden berechnet. Die Herren Mitarbeiter werden jedoch in ihrem eigenen Interesse dringend gebeten, die Kosten vorher vom Verlage zu erfragen, um später unliebsame Überraschungen zu vermeiden.

Beiträge sind an

Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. F. Neufeld, Direktor des Instituts für Infektionskrankheiten „Robert Koch“, Berlin N 39, Föhrer Str. 2/3

oder

Herrn Geh. Hofrat Prof. Dr. M. Hahn, Direktor des Hygienischen Instituts der Universität Berlin, Berlin NW 7, Dorotheenstr. 28

oder

Herrn Professor Dr. R. Doerr, Direktor des Hygienischen Instituts der Universität Basel, Basel, Petersplatz 10

postfrei einzusenden.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Mitarbeiter auf knappeste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung auf das unbedingt erforderliche Abbildungsmaterial bedacht sein.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin W 9, Linkstr. 23/24
Fernsprecher: Amt Kurfürst, 6050—6053. Drahtanschrift: Springerbuch-Berlin
Reichsbank-Giro-Konto u. Deutsche Bank, Berlin, Dep.-Kasse C

Postscheck-Konten:
für Bezug von Zeitschriften und einzelnen Heften: Berlin Nr. 20120 Julius Springer, Bezugsabteilung für Zeitschriften;
für Anzeigen, Beilagen und Bücherbezug: Berlin Nr. 118935 Julius Springer.

108. Band. **Inhaltsverzeichnis.** 1. Heft.

ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE UND INFEKTIONSKRANKHEITEN

BEGRÜNDET VON ROBERT KOCH UND CARL FLÜGGE

HERAUSGEGEBEN

VON

F. NEUFELD
BERLIN

M. HAHN
BERLIN

R. DOERR
BASEL

103. BAND

MIT 54 TEXTABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1924

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Inhaltsverzeichnis.

Heft 1.

Seite

(Ausgegeben am 3. Juli 1924.)

Heft 2.

Festschrift zum 70. Geburtstag von Martin Kirchner

(Ausgegeben am 15. Juli 1924.)

Heft 3.

(Ausgegeben am 20. September 1924.

Heft 4.

(Ausgegeben am 10. November 1924.)

Veröffentlichungen der Robert-Koch-Stiftung zur Bekämpfung der Tuberkulose.

(Aus dem Institut „Robert Koch").

Untersuchungen über orale, conjunctivale und nasale Infektion mit Tuberkelbacillen[1]).

Von

Dr. **Bruno Lange,**

Assistent am Institut.

Zur Frage der *Infektionswege der Tuberkulose* beim Menschen haben die Untersuchungen über den primären Lungenherd von *E.* u. *H. Albrecht, Kuss, Ghon, Ranke, Hedrén* u. a.[2]) einen wichtigen Beitrag geliefert.

Wenn nun auch das sehr häufige Vorkommen eines Primärinfektes in den Lungen, sein anatomischer Bau und die charakteristischen Veränderungen der Bronchialdrüsen mit großer Wahrscheinlichkeit für die Häufigkeit einer aerogenen Entstehung der Tuberkulose beim Menschen spricht, so ist doch noch keineswegs erwiesen, daß es auch an anderen Körpergegenden, die als Eintrittspforte in Betracht kommen, in allen Fällen zur Ausbildung eines typischen primären Komplexes kommen muß, ebensowenig, daß jede erfolgreiche Infektion — auch eine solche vom Nasenrachenraum oder vom Darm aus — eine spezifische Umstimmung des Gesamtorganismus stets in einem Grade hervorruft, der die Entstehung von derartigen „Primärherden" in den Lungen unmöglich macht.

Die Kenntnis der ersten Manifestation der Tuberkulose im menschlichen Körper ist gewiß von größter Bedeutung, ein abschließendes Urteil über die vielgestaltigen bei den örtlich und zeitlich sehr verschiedenen Infektionen sich abspielenden biologischen Vorgänge ist aber weder durch diese Beobachtungen des Primärinfektes noch überhaupt durch pathologisch-anatomische Untersuchungen allein zu gewinnen. Die pathologisch-anatomische Forschung bedarf in dieser Hinsicht notwendig der Ergänzung durch klinische und epidemiologische Erfahrungen sowie in erster Linie der Ergänzung *durch den Tierversuch.* Denn im Tierexperiment haben wir es in der Hand, alle nur möglichen Bedingungen der Infektion zu variieren und die zeitlichen und quantitativen Verhältnisse der durch sie gesetzten Umstimmung und Erkrankungsformen am lebenden Organismus zu erforschen.

Tierversuche zum Zweck der Erforschung der beim Menschen in Betracht kommenden Infektionswege sind nun zwar in großem Umfange an den verschiedensten Versuchstieren, Meerschweinchen, Kaninchen, Rindern usw. vorgenommen worden, aber ihre Ergebnisse sind

[1]) Eine vorläufige Mitteilung der Ergebnisse ist in der Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 11 erschienen.

[2]) Lit. siehe *M. Lange.*

keineswegs immer gleichlautend ausgefallen, in bezug auf die Deutung der tierexperimentellen Erfahrungen für die Tuberkuloseinfektion des Menschen gehen vollends die Meinungen zur Zeit noch weit auseinander.

Immerhin sind *gewisse Ergebnisse als feststehend* zu betrachten:

Eine Infektion der meisten Versuchstiere gelingt *sowohl von den Lungen aus* (durch Einatmung der Bacillen) *als auch von der Mundhöhle, vom Nasenrachenraum und vom Darm aus* (durch Einatmung, Verschlucken der Bacillen, Kontakt), ebenso *von der Conjunctiva aus* (durch Kontakt)[1]).

Zur Infektion *durch Inhalation* genügen bereits minimale Bacillenmengen. Dagegen ist eine Infektion *durch Verfütterung* der Bacillen mit Sicherheit nur durch relativ große Bacillenmengen zu erreichen. Während endlich die Inhalation von sehr geringen Bacillenmengen unter bestimmten Versuchsbedingungen infolge primärer Lungeninfektion bei besonders empfänglichen Versuchstieren in der Regel zu einer *akuten schweren Tuberkulose* der Tiere führt, verursacht bei denselben hochempfänglichen Tieren die Fütterungs- und Kontaktinfektion oft *mehr chronische, zur Lokalisierung neigende* Krankheitsprozesse.

Diese Ergebnisse des Tierexperiments haben in hohem Grade mit zu der — wenigstens in Deutschland — zur Zeit herrschenden Anschauung beigetragen, daß auch für den Menschen und für die natürlichen Infektionsbedingungen der Satz gilt: Die Tuberkuloseinfektion geschieht (eine gleiche Infektionsgelegenheit für die verschiedenen Infektionswege vorausgesetzt) in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle *durch Einatmung der Bacillen in die Lungen*, die Gefahr einer *Infektion durch Kontakt bzw. Verschlucken der Bacillen* ist wegen der großen zur Infektion per os usw. erforderlichen Bacillenmengen eine wesentlich geringere.

Ich möchte im voraus bemerken, daß auch mir nach allen einschlägigen Untersuchungen und nach meinen eigenen Beobachtungen im besonderen auch über Inhalationstuberkulose, deren Veröffentlichung demnächst erfolgen wird, die aerogene Infektion als die gefährlichere und häufigere Infektionsart erscheint, es ist mir aber doch sehr zweifelhaft, ob wir aus den vorliegenden Tierexperimenten auf eine so geringe Bedeutung der Infektion durch Kontakt bzw. Verschlucken der Bacillen zu schließen berechtigt sind, wie das heute noch vielfach geschieht.

Eine geringe praktische Bedeutung der oralen Infektion darf jedenfalls nicht allein aus der Tatsache geschlossen werden, daß *mit Sicherheit* eine Infektion per os *nur durch sehr große Bacillenmengen* zu erzielen ist. Es müßte doch zuvor der Nachweis geführt werden, daß eine Infektion der Versuchstiere mit *kleinsten Bacillenmengen* unter Bedingungen, die der natürlichen oralen Infektion entsprechen, *völlig wirkungslos ist.*

---

[1]) Die übrigen Infektionswege sollen hier nicht berücksichtigt werden.

Andererseits hätte die entgegengesetzte Anschauung, die Lungenphthise des Menschen entstehe in der Regel durch Aufnahme der Bacillen von den Verdauungswegen aus (*v. Behring, Weleminsky, Calmette*) nur dann eine gewisse Berechtigung, wenn sich durch Tierexperimente zeigen ließe, daß *auch vom Verdauungswege aus kleinste Bacillenmengen* zur Tuberkulose der Versuchstiere führen können, Mengen, die etwa denjenigen gleichkämen, welche auf dem Wege der *Einatmung* sich in vielen Versuchen noch als wirksam erwiesen haben. Hierauf hat neuerdings *Flügge* in seiner Erwiderung auf die Ausführungen von *J. Koch* und *Baumgarten* mit Recht hingewiesen. Es ist aber bisher *weder der Nachweis geführt worden, daß kleinste Bacillenmengen per os wirksam werden können, noch daß sie völlig unwirksam sind.*

Überblicken wir einmal unter diesem Gesichtspunkt die vorliegenden Tierversuche.

Eine große Zahl der Fütterungsexperimente kommt von vornherein für unsere Fragestellung nicht in Betracht. Dazu gehören alle Versuche mit Verfütterung tuberkulöser Organe, Sputum usw., sofern sie die quantitativen Verhältnisse der Infektion nicht berücksichtigen, ebenso die lediglich mit sehr großen Bacillenmengen angestellten Experimente [ältere Versuche von *Calmette, Vallée* u. a.[1])]; desgleichen Untersuchungen betreffend die Wirkung der Verimpfung *humaner* Tuberkelbacillen bei Rindern, Schafen, Kaninchen (Versuche von *Preyss, Dammann* und *Muessemeier*, eine Gruppe von Versuchen der englischen Tuberkulosekommission), weil für diese Tierarten die humanen Bacillen nur wenig virulent sind. Für den vorliegenden Zweck sind auch ungeeignet alle auf operativem Wege vorgenommenen Verimpfungen von Tuberkelbacillen in den Magen, Darm der Versuchstiere, wie die von *Schloßmann* und *Engels, J. Koch* und *Moellers* u. a., da hier niemals das Eindringen der Bacillen in die künstlich eröffneten Blut- und Lymphwege ganz ausgeschlossen werden kann.

Allein verwertbar sind vielmehr für die uns hier interessierende Frage Versuche mit oraler Infektion, die den natürlichen Infektionsbedingungen entsprechen und mit nicht zu großen und abgemessenen Bacillenmengen angestellt sind.

Aber auch die Beurteilung solcher Untersuchungen wird nicht unwesentlich erschwert durch die *Verschiedenheit der in ihnen angewandten Versuchsmethodik*, ganz abgesehen davon, daß *exakte* quantitative Bestimmungen der verfütterten Tuberkelbacillenmengen eigentlich nur von wenigen Autoren vorgenommen worden sind (*Findel, Reichenbach, Weber* und *Titze*, zum Teil englische Kommission). Es scheint nämlich, als ob die Technik der Versuche für ihre Ergebnisse von nicht geringer Bedeutung ist.

Gebhardt mischte tuberkelbacillenhaltiges Sputum, dessen Bacillenzahl annähernd ermittelt war, mit geschabten Rüben und fütterte damit 2 Meerschweinchen. Beide Tiere, und zwar sowohl das mit etwa 10 Millionen wie das mit 20 Millionen Bacillen per os infizierte Tier blieben gesund. *Pfeiffer* und *Friedberger* nahmen die Fütterung ihrer Meerschweinchen mittels Schlundsonde vor. Trotz Verwendung großer Bacillenmengen (mehrere Millionen von Bacillen) erreichten sie nur einige Male einen Infektionserfolg; auch diese wenigen positiven Resultate glauben die Autoren noch auf Versuchsfehler (Aspiration von Flüssigkeit in die Lungen) zurückführen zu müssen. Mittels Schlundsonde, zum Teil auch als Trank in Milch aufgeschwemmt, verabreichte *Laffert* Meerschweinchen die Tuberkelbacillen. Er gibt 10 mg an als eben noch per os wirksame Dosis. Die gleiche Dosis wird als

[1]) Literatur bei *Findel.*

wirksame Minimaldosis auch von *Reichenbach* angenommen, der die Bacillen mit Rübenbrei vermengt, Meerschweinchen als Futter einnehmen läßt. Nach *Chaussé*, der die Bacillen ebenfalls mit der Nahrung vermischt, erwiesen sich 1, 2, 3 und 5 Millionen Bacillen bei Meerschweinchen als unwirksam, erst mit 100—200 Millionen wurde sichere Infektion erreicht. Mit Dosen von 10—50 Millionen gefütterte Tiere erkrankten nur zum Teil. *Alexander* wandte bei Kaninchen die *Reichenbach*sche Technik an mit dem Erfolg, daß 50 mg bovine Bacillen per os verabfolgt, noch nicht zur Infektion ausreichten. Ähnliche Resultate hatte *Findlay*, der sich bei seinen Versuchen an Kaninchen der Schlundsonde bediente. *Kossel*, *Weber* und *Heuß* mischten Reinkulturen dem Kleietrank oder dem Futter bei. Sie konnten damit Kälber infizieren, wenn die Menge der verabfolgten Bacillen 1000 mg betrug. Auch die Infektion mit dieser enorm großen Dosis erzeugte nur leichte lokalisierte Veränderungen, so daß man den Eindruck gewinnt, es sei hier die Dosis minima efficax erreicht (vgl. auch *Findels* Bemerkungen über die genannten Versuche). *Weber* und *Titze* fanden einige Jahre später in Versuchen an Kälbern, die mit verfeinerter Technik (Herstellung sehr feiner Aufschwemmungen von Tuberkelbacillen in Milch) angestellt waren, 10 mg noch wirksam. *Findel* gab Hunden die Tuberkelbacillen mit fein gehacktem Fleisch oder mit Brot und Milch vermengt. Selbst 172 mg Bacillenmasse führte nicht zur Infektion.

Inwiefern kann nun an den geringen Wirkungen der oben zitierten Fütterungsexperimente die angewandte Technik die Schuld tragen?

Bei der Sondenfütterung gelangen die Bacillen in größerer Flüssigkeitsmenge aufgeschwemmt direkt in den Magen, sie kommen also mit einem als Eintrittspforte der Tuberkulose unbedingt zu berücksichtigenden Gebiet des Körpers, der Mundhöhle und dem Nasenrachenraum gar nicht in Berührung. Das geschieht zwar, wenn die Bacillen breiigem Futter oder größeren Mengen Flüssigkeit beigemischt und per os als Futter oder Trank aufgenommen werden, die Bacillen sind aber zum größten Teil in den Brei des Futters eingehüllt bzw. in große Flüssigkeitsmengen und passieren die Verdauungswege relativ schnell. Zur Wirkung kann hierbei immer nur ein kleiner Bruchteil der Bacillen kommen, und auch bei diesem ist die Berührung mit den Schleimhäuten des Verdauungstraktus, im besonderen mit der des Mundes und den lymphatischen Organen des Nasenrachenraumes eine nur kurzdauernde. Sicher entspricht dieser Infektionsmodus den natürlichen Verhältnissen, aber doch nur soweit eine Aufnahme infizierter *Nahrungsmittel* in Frage kommt. Nun gibt es aber eine Infektionsart, die offenbar gefährlicher ist, weil hier die Tuberkelbacillen durch die Nahrung unbehindert zur Wirkung gelangen können, das ist die sog. *Kontaktinfektion*.

Wenn mit Schmutz- oder Sputumteilchen oder ausgehusteten Tröpfchen Tuberkelbacillen per os aufgenommen werden, werden sie in der Regel nicht sofort heruntergeschluckt, sondern sie verweilen mehr oder weniger lange in der Mundhöhle und können daher mit der Schleimhaut der oberen Verdauungswege in innigere Berührung treten.

Ein solcher, der Kontaktinfektion entsprechender Infektionsmodus ist nun die tropfenweise, mittels Pipette oder Pravazspritze per os

erfolgende Verabreichung kleiner Flüssigkeitsmengen, in welchen die Bacillen in feiner Verteilung aufgeschwemmt sind. Daß der Erfolg der Fütterungsinfektion in hohem Grade an die Verwendung von Bacillenemulsionen gebunden ist, ist übrigens schon von *Calmette* betont worden. Auch *Weichselbaum* und *Bartel* und neuerdings *J. Koch* und *Baumgarten* weisen auf die Gefährlichkeit dieser Art der Infektion hin.

Der tropfenweise erfolgenden Verabfolgung feiner Bacillenaufschwemmungen haben sich außer den genannten Autoren *v. Behring*, *Roemer*, *Uffenheimer*, *Kovacs*, *Jurgelunas* u. a. bedient und bei ihren Versuchstieren mit einmaliger derartiger Impfung z. T. in größerem Umfange positive Resultate erzielt, als dies *Reichenbach* und den oben erwähnten Autoren gelungen ist. So konnte *Kovacs* Meerschweinchen per os infizieren mit $^1/_5$ mg, *Roemer*, *Calmette*, *Guérin* und *Breton* noch mit $^1/_{10}$ mg, *J. Koch* und *Baumgarten* mit $^1/_{20}$ mg.

Orth und *L. Rabinowitsch* haben mit Bacillenaufschwemmungen, und zwar in Milch und Kochsalzlösung, noch niedrigere Werte bei Meerschweinchen als wirksam gefunden. Sie verabreichten den Tieren die Bacillenaufschwemmung — allerdings abweichend von der Versuchsanordnung der anderen Autoren — mittels Katheter per rectum. $^1/_{10}$ mg infizierte noch beinahe regelmäßig, von 6 mit $^1/_{1000}$ mg rectal geimpften Meerschweinchen bekamen 2 eine Tuberkulose. Und dieses Ergebnis wurde erzielt, trotzdem die Bacillen nur mit den untersten Abschnitten des Darmes in Berührung gekommen sind.

Neben der Art der Verteilung der Bacillen in dem Vehikel und der Beschaffenheit des Vehikels selbst ist nun ferner die *Virulenz* der verfütterten Bacillen für den Erfolg der Infektion offenbar von größter Wichtigkeit.

Welche ausschlaggebende Bedeutung den genannten Faktoren in ihrer Gesamtheit zukommt, geht auch deutlich hervor aus den *von der englischen Tuberkulosekommission angestellten zahlreichen Fütterungsexperimenten* an den verschiedensten Tierspezies. Verglichen mit den übrigen einschlägigen Versuchen sind hier auffallend niedrige Bacillendosen noch als wirksam per os gefunden worden. Da diese Untersuchungen der englischen Kommission für die Frage der Infektionswege von größtem Interesse sind, in Deutschland aber merkwürdigerweise nur wenig Beachtung gefunden haben, möchte ich im folgenden näher auf sie eingehen.

Für den vorliegenden Zweck (Bestimmung der noch eben per os wirksamen Minimaldosis) interessieren diejenigen Experimente besonders, welche die quantitativen Verhältnisse bei der Infektion berücksichtigen.

Die Fütterung eines großen Teils der Versuchstiere geschah mit Milch, welche mehr oder weniger reichlich bovine Tuberkelbacillen enthielt. Die Zahl der Bacillen wurde nach mikroskopischer Untersuchung abgeschätzt. Solche Zählungen sind gewiß ungenau, zu groß sind aber wohl die angegebenen Zahlen meist nicht, da ja stets auch die abgestorbenen Bacillen mitgezählt worden sind. Neben tuberkelbacillenhaltiger Milch wurden Reinkulturen verfüttert, aber stets frisch aus dem Tierkörper gezüchtete Kulturen.

In Versuchen an *Meerschweinchen* wurden Dosen unter $^1/_{10}$ mg Reinkultur nicht erprobt. 2 mit $^1/_{10}$ mg per os infizierte Meerschweinchen erkrankten beide an Tuberkulose, ebenso sämtliche 10 mit 1 mg per os infizierte Tiere.

Die Fütterungsinfektion bei *Kaninchen* fiel unregelmäßig aus. Von mehreren mit 1 mg per os boviner Kultur infizierten Tieren erkrankte nur ein Teil an Tuberkulose.

Bei *Hunden* hatten Dosen von 1 mg, bei *Katzen* solche von 1 mg bis $^1/_{100}$ mg zum Teil positiven Erfolg. Es resultierten aber meist gutartige, auf die Drüsen der Eingangspforten beschränkte tuberkulöse Veränderungen.

Ratten und *Mäuse* waren auch durch große Bacillenmengen per os nicht zu infizieren.

Rinder konnten noch mit 1 Million Tuberkelbacillen (= $^1/_{100}$ mg, 1 mg = 100 Millionen gerechnet), welche in Milch per os verabfolgt wurden, mit Erfolg infiziert werden. Sie bekamen aber fast sämtlich nur eine leichte lokalisierte Tuberkulose. 2 mit 5 Millionen Bacillen ($^1/_{20}$ mg) infizierte Rinder zeigten, nach 36 Tagen post infectionem getötet, bereits eine fortschreitende Verkäsung der Mesenterialdrüsen. Kleinere Dosen als $^1/_{100}$ mg bzw. 1 Million Bacillen wurden nicht untersucht.

Die Infektion von *Ziegen* gelang noch mit 1 Million Tuberkelbacillen in Milch ($^1/_{100}$ mg). Mit dieser Dosis wurden infiziert 2 junge und 2 ausgewachsene Tiere. Die beiden jungen Ziegen erkrankten mit leichter Tuberkulose, von den älteren Tieren wurde nur eins tuberkulös. Die Dosis von 10 Millionen Bacillen ($^1/_{10}$ mg) führte bei einer Ziege bereits zu ausgebreiteter Tuberkulose, besonders der Lungen, der Cervical- und Mediastinaldrüsen. Dosen unter $^1/_{100}$ mg wurden nicht geprüft.

Sehr empfänglich für die Fütterungsinfektion erwiesen sich *Schweine*. Dosen von 10 Millionen Bacillen ($^1/_{10}$ mg) führten zu ausgebreiteter Infektion, besonders schwerer Tuberkulose der Lungen, aber noch 1—5 Millionen ($^1/_{100}$—$^1/_{20}$ mg) verursachten regelmäßig tuberkulöse Veränderungen, bei jungen Schweinen zum Teil noch generalisierte Tuberkulose. Von 4 mit 100 000 Bacillen ($^1/_{1000}$ mg) in Milch per os infizierten Schweinen wurden 3 tuberkulös, von 7 mit 10 000 Bacillen ($^1/_{10\,000}$ mg) infizierten Schweinen 3 Tiere, also beinahe noch die Hälfte. Kleinere Dosen wurden nicht geprüft.

Hochempfindlich für die Fütterungsinfektion sind auch *Affen*. Die Versuche an Affen haben, worauf auch *L. Rabinowitsch* mit Recht hinweist, deswegen ein besonderes Interesse, weil diese Tierspezies dem Menschen am nächsten steht. Allerdings dürfen wir nach allen Erfahrungen die so hohe allgemeine Empfänglichkeit der Affen für Tuberkulose wohl kaum mit derjenigen des Menschen vergleichen.

Geprüft wurden, und zwar an Schimpansen, Pavianen und Rhesusaffen Infektionsdosen von 1—$^1/_{100}$ mg boviner, von 10—$^1/_{20}$ mg humaner Bacillen. Nur einmal war die Fütterungsinfektion wirkungslos, und zwar bei einem Schimpansen, der 10 Millionen bovine Bacillen in Milch erhalten hatte. Alle übrigen, im ganzen 23, mit abgemessenen Mengen infizierten Tiere bekamen eine ausgebreitete Tuberkulose; noch $^1/_{100}$ mg boviner und 5 Millionen Bacillen ($^1/_{20}$ mg) humaner Kultur führten bei den geimpften Tieren zu schwerer generalisierter Tuberkulose.

Die vorwiegende Beteiligung der Lungen bei der generalisierten Tuberkulose dieser mit relativ kleinen Dosen per os infizierten Affen läßt die englischen Autoren an die Möglichkeit denken, daß beim Freßakt eine Aspiration von Tuberkelbacillen in die Lungen stattgefunden hat.

Die oben erläuterten Ergebnisse der englischen Kommission sind um so beachtenswerter, als bei sämtlichen geprüften Tierspezies die noch eben wirksame Minimaldosis gar nicht ermittelt worden ist. Man kann wohl annehmen, daß — wenigstens bei Meerschweinchen, Schweinen und Affen — noch kleinere Dosen als die angeführten hier und da eine erfolgreiche Infektion bewirkt haben würden.

Von einigen Autoren wird nun berichtet, daß kleine Bacillendosen bei der Darreichung per os wirksam werden, wenn sie den Tieren *wiederholt* gegeben werden. So messen *Calmette* und *Guérin* nach ihren Versuchen an Rindern der öfter wiederholten Verabfolgung kleiner Bacillenmengen Bedeutung bei. *Reichenbach* fand bei 50 maliger Wiederholung der Fütterung bei Meerschweinchen noch 0,02 mg (zusammen 1,0 mg) bei 2 von 4 Tieren wirksam.

Bei der Beurteilung der vielfach negativen Ergebnisse der Fütterungsexperimente ist ferner zu berücksichtigen, daß in fast allen Fütterungsversuchen als Kriterium der angegangenen Infektion der Versuchstiere der innerhalb kurzer Zeit erhobene Befund einer manifesten Tuberkulose angenommen wird. Wir wissen aber aus Versuchen mit natürlicher und mit schwacher parenteraler Infektion von *Bartel, Roemer* und *Joseph*, von *Selter*, daß selbst bei den so außerordentlich empfänglichen Meerschweinchen die Tuberkulose sehr langsam verlaufen, ja mehrere Monate latent bleiben kann. Alle Erfahrungen mit der Tuberkuloseinfektion des Meerschweinchens durch Aufnahme der Bacillen per os sprechen dafür, daß gerade dieser Infektionsmodus oft eine relativ gutartige, sehr chronisch verlaufende Erkrankung zur Folge hat.

Wenn wir also über den Erfolg der Impfung per os ein sicheres Urteil gewinnen wollen, müssen wir die geimpften Tiere sämtlich solange wie möglich beobachten, durch Anwendung der Tuberkulinprüfung auf eintretende Allergie untersuchen, beim Tode der Tiere durch mikroskopische Durchmusterung und Weiterverimpfung von Organen, evtl. noch durch Kulturversuche eine latente Infektion zu ermitteln trachten. Auf die Bedeutung der Verimpfung von Organen auf gesunde Tiere zur Feststellung einer stattgehabten Infektion haben bereits *Weichselbaum* und *Bartel, Uffenheimer, Kovacs* u. a. hingewiesen und diese Technik in größerem Umfange (ebenso wie später *Möllers* und *Oehler* zum Nachweis vereinzelter Tuberkelbacillen im strömenden Blut) angewandt.

Auch die mit verdächtigen Organteilen geimpften Tiere dürfen nicht schon nach 2—3 Monaten getötet werden. Gerade schwachen und gutartig verlaufenden Infektionen müssen wir um so mehr Aufmerksamkeit schenken, als sie beim Menschen unter natürlichen Bedingungen außerordentlich häufig vorkommen.

Den dargelegten Gesichtspunkten folgend, habe ich in größeren Versuchsreihen geprüft, ob unter Bedingungen der Infektion per os, die einerseits den natürlichen Infektionsverhältnissen beim Menschen entsprechen, andererseits nach den bisherigen Erfahrungen für die Tiere als besonders gefährliche anzusehen sind (Verabreichung kleiner Mengen möglichst homogener Aufschwemmungen einer jungen gut virulenten Kultur), bei langer Beobachtungsdauer der geimpften Tiere, Heranziehung der Tuberkulinreaktion, Weiterverimpfung anscheinend

normaler Organe tuberkuloseverdächtiger Tiere nicht *auch durch kleinste Bacillenmengen per os Wirkungen zu erzielen sind. Diese Frage schien mir vom Standpunkt des Hygienikers aus als die wichtgste.* Erst wenn sie in bejahendem Sinne entschieden werden kann, beansprucht die weitere Frage Interesse, *auf welchem Wege bei diesem Infektionsmodus das Eindringen der Bacillen in den Körper zustande kommt.* Dabei habe ich, einer früheren Anregung *Flügges* folgend, in Fortsetzung der Untersuchungen *Reichenbachs* auch den Einfluß öfterer Wiederholung der Fütterung geprüft. Im übrigen bilden meine Versuche eine Fortsetzung und notwendige Ergänzung einerseits der älteren Arbeiten von *Findel, Bartel* u. a., andererseits der kürzlich von *J. Koch* und *Baumgarten* aus unserem Institut veröffentlichten Untersuchungen.

Ich habe mich nicht auf Fütterungsversuche beschränkt, sondern auch versucht zu ermitteln, welche Bedeutung der Kontaktinfektion von der Bindehaut und der Nasenschleimhaut aus zukommt und auch hier die Frage der kleinsten noch wirksamen Bacillendosis zu ermitteln versucht.

Bekanntlich hat *Calmette* mit seinen Mitarbeitern *Guérin* und *Grysez* die Aufmerksamkeit auf die *Conjunctiva* als Eintrittspforte der Tuberkuloseinfektion gelenkt und gezeigt, daß Meerschweinchen auf diesem Wege mit Sicherheit durch Dosen von 0,5 mg noch infiziert werden können. Nach *J. Koch* und *Baumgarten* sind sogar $^1/_{1000}$ mg und kleinere Dosen noch wirksam. Eine direkte Infektion der Mund- und Nasenschleimhaut mit kleinsten Bacillenmengen ist von *Hara* an Meerschweinchen versucht worden. *Hara* strich die Bacillenaufschwemmung bzw. phthisisches Sputum mittels weichen Pinsels den Tieren teils auf die Schleimhaut des Nasenhöhleneingangs, teils auf Lippen und Zahnfleisch. 8 Tiere mit einer Bacillenemulsion (0,008 ccm einer Bacillenaufschwemmung von 0,001 g Tuberkelbacillen in 100 ccm physiol. Kochsalzlösung) sowie mit verdünnter Sputumemulsion in der angegebenen Weise behandelt, blieben 4—7 Wochen nach der Applikation frei von einer makroskopisch nachweisbaren Tuberkulose. Bei einem Tier sollen sich vereinzelte Bacillen in einer Mesenterialdrüse gefunden haben. Von 4 Tieren, welche mit dem Speichelteil des phthisischen Sputums bepinselt worden waren, „zeigten 2 Tiere 4—7 Wochen nach der Applikation deutliche Vergrößerung der Submental- und Hals- sowie der Bronchialdrüsen, in denen aber durch das Antiforminverfahren kein Tuberkelbacillus nachgewiesen wurde. Bei den anderen 2 Tieren fand sich dagegen 4 bzw. 7 Wochen nach der Applikation eine diffuse tuberkulöse Erkrankung der Submental- und Halslymphdrüsen mit allgemeiner Miliartuberkulose". Auf die Schlußfolgerungen, die *Hara* aus seinen Untersuchungen zieht, kann in dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden.

Übrigens hat vor den genannten Autoren schon *Cornet* Meerschweinchen von den unverletzten Schleimhäuten des Kopfes aus mit Erfolg

infizieren können. Nach seinen Mitteilungen handelt es sich anscheinend um eine Infektion mit mittleren und größeren Bacillenmengen.

Bevor ich auf meine Versuche im einzelnen eingehe, möchte ich über die *Versuchsanordnung* einiges bemerken.

Vorbemerkungen.

Wir sind gewohnt, bei Infektionsversuchen mit pathogenen Mikroorganismen die zur Infektion verwandte Keimmenge in Bruchteilen einer Öse, eines Milligramms oder eines Kubikzentimeters auszudrücken. Auch in Untersuchungen mit Tuberkelbacillen sind in der Regel die verimpften Keimmengen in Ösen oder Milligrammen wiedergegeben worden. Natürlich sind solche Angaben nicht ohne weiteres miteinander vergleichbar. Je nach dem Alter der Kultur, nach der Schnelligkeit ihres Wachstums, der Beschaffenheit des Nährbodens usw., unterliegen die Werte gewissen Schwankungen. Es wäre daher wohl wünschenswert, wenn man an die Stelle der Öse oder des Milligramms die *Zahl* der zur Verimpfung gelangenden lebenden Keime setzen könnte. Es macht nun bei den meisten schnellwachsenden Bakterien, deren 24stündige Kulturen größtenteils lebende Keime enthalten, in der Tat keine besondere Schwierigkeit, die in 1 mg oder 1 ccm enthaltenen Keime durch das Verdünnungsverfahren oder durch Plattenaussaat zu zählen. Ebenso kann man unter dem Mikroskop eine wenn auch wenig genaue Zählung der Keime vornehmen. Bei Tuberkelbacillen ist die Zählung durch *Kulturverfahren* wegen des langsamen Wachsens der Bacillen und der hohen Ansprüche, die sie an den Nährboden stellen, schwierig, immerhin ist dieser Weg möglich und verdiente weiter verfolgt zu werden. Die Zählung *unter dem Mikroskop* muß aber als höchst ungenau bezeichnet werden. Die Tuberkelbacillen wachsen langsam, in jeder Keimmenge haben wir Generationen verschiedensten Alters, zahlreiche abgestorbene und im Absterben begriffene neben jungen lebensfrischen Keimen. Das Verhältnis der lebenden zu den toten Bakterien in einer Kultur ist uns unbekannt, es wechselt bei verschiedenen Kulturen wahrscheinlich erheblich trotz gleichen Alters der Kulturen und gleicher Züchtungsbedingungen. Deshalb sind Zahlenangaben für Tuberkelbacillen nach mikroskopischer Zählung, wie sie z. B. *Selter* in seinen Versuchen anwendet, geradezu irreführend. Sie täuschen eine Exaktheit vor, die ihnen in Wirklichkeit nicht zukommt. Auch *Durchschnittswerte*, wie sie u. a. *Findel* gebraucht (35 Millionen Keime pro 1 mg), werden den tatsächlichen Verhältnissen nicht gerecht.

Nach den Erfahrungen von *Fraenkel* und *Baumann* wie von *Roemer* und *Joseph*, die ich durchaus bestätigen kann, gibt es Tuberkelbacillenkulturen, welche noch in Menge von $^1/_{100\,000\,000}$ mg Meerschweinchen infizieren, mit kleineren Dosen ist, so viel ich weiß, bisher niemandem eine Infektion gelungen. Auch die genannte kleinste Dosis infiziert nicht regelmäßig, sondern in der Regel nur einen Teil der damit geimpften Tiere (ist also wohl Grenzdosis). Da wir annehmen können, daß von einer gut virulenten Kultur bei dem hochempfänglichen Meerschweinchen ein einzelner oder jedenfalls einzelne wenige Bacillen nach subcutaner Verimpfung zur Infektion führen, würde die oben genannte wirksame Minimaldosis mit großer Wahrscheinlichkeit dafür sprechen, daß in 1 mg 100 000 000 lebende Tuberkelbacillen bzw. kleinste Verbände von solchen enthalten sind. Finden wir eine Kultur in einer geringeren Verdünnung als $^1/_{100\,000\,000}$ mg wirksam, so ist entweder die Zahl der abgestorbenen Keime — wie in alten Kulturen — in der abgewogenen Kulturmasse zu groß oder die Verteilung der Bacillen in der zur Aufschwemmung benutzten Flüssigkeit ist nicht fein genug, wie bei Kulturen, die die Neigung haben, in Kochsalzlösung spontan zu agglutinieren, oder wenn

beides nicht in Frage kommt, die Virulenz der Kultur ist eine nicht maximale. Es sei hier kurz bemerkt, daß nach meinen Feststellungen die Zahl lebender Keime pro 1 mg bei anderen Bakterien, z. B. Mäusetyphusbacillen, 1—10 Milliarden betrug.

Da nun einerseits die Technik des Abwägens und der Verreibung der Bacillenmasse auch bei der größten hierauf verwandten Sorgfalt niemals eine absolut gleichmäßige ist, andererseits die Virulenz der Kultur stets gewissen, wenn auch erfahrungsgemäß geringen Schwankungen unterliegt, so *müßte streng genommen für jeden einzelnen Versuch, bei dem eine einigermaßen genaue quantitative Bestimmung der Tuberkelbacillen gefordert wird, in einem Kontrollversuch mit der gleichen Kulturaufschwemmung durch subcutane Meerschweinchenimpfung in fallenden Dosen die Menge lebender, infektionstüchtiger Keime festgestellt werden.* Bei den nachstehenden Untersuchungen habe ich mich darauf beschränkt, sofern Bacillenmengen unter $^1/_{1\,000\,000}$ mg einmalig zur Verimpfung kamen, *jedesmal*, sonst mindestens 2 mal in Abständen von einigen Monaten für jede für die Versuche benutzte Tuberkelbacillenkultur die Virulenz, d. h. die Menge der *pro 1 mg vorhandenen lebenden, infektionstüchtigen Bacillen* durch den Tierversuch zu ermitteln. (Subcutane Verimpfung von $^1/_{1\,000\,000}$, $^1/_{10\,000\,000}$ und $^1/_{100\,000\,000}$ auf je ein Meerschweinchen.) Kontrollprüfungen in diesem Umfange halte ich für völlig ausreichend, die Fehlerquellen sind nicht erheblich und mit Rücksicht auf die Verhältnisse der Praxis ist es wohl ganz unwesentlich, ob im einzelnen Tierversuch festgestellt wird, ob schon 10 oder erst 100 Bacillen eine Infektion bewirken. Die Frage, um die es sich hier handelt, ist vielmehr die: Kann vom Verdauungstraktus aus noch durch kleinste Bacillenmengen $^1/_{100\,000}$ mg und darunter eine Infektion herbeigeführt werden, oder genügen diese Mengen zur Infektion nicht. Auch für die Infektion durch Inhalation liegen die Dinge nach den bisherigen Untersuchungen keineswegs so klar, daß man eine bestimmte, noch eben wirksame Minimalzahl angeben kann, es scheint allerdings nach den Untersuchungen *Findels* und *Reichenbachs*, als ob einzelne wenige, *in die Lungen* eingeatmete Keime schon zu infizieren vermögen.

Von Tuberkelbacillenstämmen wurden verwandt:

1. Boviner Stamm G. A.
2. Humaner Stamm Betge.
3. Humaner Stamm Miliar.

Der Stamm G. A., vor mehreren Jahren aus einem Rind gezüchtet, hat bis heute eine hohe Virulenz bewahrt. Die in 1 mg feucht abgewogener junger Glycerinbouillonkultur enthaltene Zahl lebender infektionsfähiger Tuberkelbacillen schwankt zwischen 10 000 000 und 100 000 000, wie durch mehrfache subcutane Verimpfungen abgestufter Verdünnungen der Bacillenaufschwemmung ermittelt wurde.

Der Stamm Betge war vor einigen Jahren aus Sputum eines Schwindsüchtigen gezüchtet. Auch dieser Stamm hat während der Fortzüchtung in künstlicher Kultur seine Virulenz bewahrt. Die in einem Milligramm enthaltene Menge infektionstüchtiger Tuberkelbacillen betrug ziemlich konstant 10 000 000. Der Stamm Miliar wurde vor $2^1/_2$ Jahren aus den Organen eines an Miliartuberkulose gestorbenen Menschen gezüchtet. Er zeigte vielfach die Neigung, bei der Verreibung in Kochsalzlösung spontan zu agglutinieren. Hiermit mag es zum Teil zusammenhängen, daß an lebensfähigen Bacillen in 1 mg in der Regel nur 1 000 000 ermittelt wurden; wahrscheinlich handelt es sich aber um einen Stamm abgeschwächter Virulenz.

Zur Herstellung der für die Infektionen benutzten *Bacillenaufschwemmungen* wurde eine genügend große Menge 2 bis höchstens 4 Wochen alter Glycerinbouillonkultur zwischen Fließpapier von der anhaftenden Flüssigkeit befreit, dann 50—80 mg dieser Kulturmasse abgewogen und mit 1 ccm Kochsalzlösung pro

10 mg Kultur im Mörser möglichst fein verrieben. Von dieser Ausgangsaufschwemmung wurden Verdünnungen 1 : 10, 1 : 100 usw. hergestellt.

Als *Versuchstiere* wurden hauptsächlich Meerschweinchen, in geringer Zahl Kaninchen verwandt.

Die *Infektion per os* geschah so, daß den Tieren mittels *Pipette* 1—2 Tropfen der gewählten Verdünnung der Bacillenaufschwemmung in das ein wenig geöffnete Maul bei möglichst natürlicher Kopfhaltung eingeträufelt wurden. Eine Aspiration von Flüssigkeit während des Aktes der Fütterung war dabei so gut wie ausgeschlossen, ich habe eine solche in den nachfolgenden Versuchen nie beobachtet. Nach den Versuchen von *Paul, Uffenheimer* und *Ficker* wissen wir, daß es unter gewissen — wenn auch offenbar seltenen — Bedingungen zu einer nachträglichen Einatmung der verfütterten Keime in die Lunge kommen kann. Diese Fehlerquelle spielt aber, wie die Sektionsprotokolle der getöteten bzw. verendeten Tiere aufs deutlichste zeigen, keine Rolle. Die Infektion ging nachgewiesenermaßen niemals allein primär von den Lungen aus. In den Fällen, in denen Veränderungen in den Lungen bei der Sektion aufgefunden wurden, traten diese hinter denjenigen der für die orale Infektion in Frage kommenden Eingangsgebiete, insbesondere der Halslymphdrüsen völlig zurück.

Bei der *conjunctivalen Infektion* wurde 1 Tropfen der Bacillenaufschwemmung in den linken oder rechten Bindehautsack eingeträufelt und durch sanftes Hin- und Herbewegen der Augenlider verteilt.

Die *nasale* Infektion war insofern technisch besonders schwierig, als die Einführung der Bacillenaufschwemmung in die hintere Nasenhöhle nicht selten von Abwehrbewegungen der Tiere, Niesen und Schnauben, gefolgt war, wodurch einerseits der größte Teil der Flüssigkeit wieder herausbefördert wurde, andererseits die Möglichkeit der Bildung feinster Tröpfchen und die Gefahr der direkten Lungeninfektion durch Einatmung derselben gegeben war (Einzelheiten siehe Tabelle V). Ob überhaupt und inwieweit eine solche direkte Infektion der Lungen durch Inhalation feinster Tröpfchen in meinen Versuchen mit positivem Ergebnis stattgefunden hat, ist aber aus dem Sektionsbefund meist mit Deutlichkeit zu ersehen. Dasselbe gilt übrigens auch für die conjunctivale Infektion. In anderen Versuchen wurde den Tieren entweder ein Tropfen oder einige Ösen der Bacillenemulsion lediglich in das Antrum nasi deponiert. Mir schien die oben beschriebene Technik vor allem deswegen am besten geeignet, weil hierbei jede, auch die feinste Verletzung der Nasenschleimhaut sicher vermieden werden kann. Das Einbringen von Bacillen mittels eines weichen Pinsels, wie es *Hara* getan, bietet meiner Technik gegenüber keine besonderen Vorteile.

Um Störungen durch den gefüllten Verdauungstraktus zu vermeiden, wurde die Infektion frühmorgens vor der ersten Fütterung vorgenommen, dann blieben die Tiere noch 1—2 Stunden ohne Nahrung.

Es muß nun noch einiges gesagt werden über die Art der *Feststellung der tuberkulösen Erkrankung* bei den infizierten Tieren. Die Meerschweinchen wurden, nachdem eine Tuberkulinprüfung *vor* der Infektion negativ ausgefallen war, *nach* der Infektion regelmäßig in jedem Monat, mindestens jeden zweiten Monat einer Tuberkulinintracutanprüfung nach *Roemer* unterworfen. Für Tuberkulose spricht mit Sicherheit nur die typische *Kokardreaktion* — die parenterale Aufnahme sehr großer Mengen abgetöteter Bacillen, welche nach *Bessau* und *Boecker* Meerschweinchen ebenfalls typisch tuberkulinüberempfindlich machen kann, kommt für meine Versuche nicht in Frage. Bis zu gewissem Grade der Kokardreaktion gleichzusetzen ist eine Hautreaktion, welche durch das Auftreten eines starken, mehrere Tage unverändert bestehenden Infiltrates gekennzeichnet ist. Diese Reaktion bezeichne ich im folgenden mit ++, die Kokardreaktion mit +++. *Unter den*

zahlreichen Fällen, die ich beobachten konnte, habe ich nie erlebt, daß ein Meerschweinchen, welches mit +++ reagierte, bei der Sektion frei von tuberkulösen Veränderungen befunden wurde. Dagegen gibt es mannigfache Formen von Reaktionen, die als „*atypisch*" bezeichnet werden können und bei tuberkulösen wie auch bei gesunden Tieren zu beobachten sind. Sie unterscheiden sich von den vorher genannten weniger durch die Intensität der 24 Stunden nach der Tuberkulininjektion auftretenden Quaddel und Rötung als vor allem durch ihr Abklingen nach 48 Stunden, eine Tatsache, auf die schon *Roemer* aufmerksam gemacht hat. Die Unterscheidung dieser Formen von den typischen ist unter Umständen nicht ganz leicht, vor allem, wenn berücksichtigt wird, daß auch atypische — z. B. lediglich durch die oft wiederholte intracutane Tuberkulininjektion erzeugte — Reaktionen zuweilen nach 2—3 Tagen nicht völlig verschwinden.

Eine ursprünglich typische positive Reaktion kann bei weiterer Beobachtung atypisch werden oder auch ganz verschwinden. Mit einer Ausheilung des tuberkulösen Prozesses hat dies offenbar nichts zu tun, vielmehr handelt es sich um eine künstlich erzeugte Unempfindlichkeit dem Tuberkulin gegenüber. *Eine negative Reaktion beweist auch nach meinen Erfahrungen nicht unbedingt Freisein von Tuberkulose.* Gerade leichte Infektionen verlaufen manchmal, ohne die Tiere tuberkulinüberempfindlich zu machen, wie aus den nachfolgenden Versuchen erhellt.

Bei den infizierten *Kaninchen* habe ich von der Tuberkulinintracutanreaktion nur selten Gebrauch gemacht, da bei dieser Tierart nach allen Erfahrungen nicht so zuverlässige Ergebnisse erzielt werden wie bei Meerschweinchen.

Die *Beobachtung* der Tiere wurde grundsätzlich über viele Monate ausgedehnt, die meisten waren ein ganzes Jahr lang am Leben. Von Zeit zu Zeit wurde das Körpergewicht notiert, regelmäßig am Tage der Impfung und am Tage des Todes der Tiere. Fanden sich bei der Untersuchung der lebenden Tiere deutliche Halsdrüsenschwellungen oder eine typische positive Tuberkulinreaktion, so wurden die Tiere sofort durch Chloroform getötet und seziert.

Die *Diagnosenstellung aus dem makroskopischen Sektionsbefund* bot in der Regel keine Schwierigkeiten. Bei einiger Übung gelingt die Diagnose lediglich auf Grund des Sektionsbefundes auch in leichten, gutartig verlaufenden Fällen, z. B. mit vorwiegend örtlicher Erkrankung der Lymphdrüsen ohne nennenswerte Veränderungen der übrigen Organe. Geschwollene harte Lymphdrüsen sind immer verdächtig, Tuberkulose liegt fast immer vor, wenn neben harter Schwellung einer oder mehrerer Lymphdrüsen, z. B. des Halses oder der Radix mesenterii, noch eine deutliche Milzschwellung (über 0,6 g bei kleineren, über 0,8 g bei größeren Meerschweinchen) vorhanden und neben der Milzschwellung eine vergrößerte harte Portaldrüse unter der Leber sichtbar ist. *Eine Milzschwellung ohne andere Veränderungen im Körper genügt keineswegs zur Diagnosenstellung.* Ich kann *Selter* nicht beistimmen, wenn er meint, die Milzschwellung, auf deren große diagnostische Bedeutung bekanntlich *Römer* hingewiesen hat, sei *für sich* als pathognomonisch für Tuberkulose anzusehen in jedem Falle, in dem die bakteriologische und mikroskopische Untersuchung für eine andere Ätiologie keine Anhaltspunkte gibt. Es kommen nach meinen Erfahrungen auch bei niemals mit Tuberkelbacillen infizierten Meerschweinchen häufig genug Milzschwellungen geringen Grades vor, die sich weder aus dem Sektionsbefund (Pneumonie, Enteritis), noch aus dem Ergebnis bakteriologischer oder mikroskopischer Untersuchung aufklären lassen. Gerade die Tiere, welche über eine lange Zeit beobachtet werden müssen, haben häufiger Gelegenheit auch zu leichteren Infektionen, welche ausheilen können, ohne andere Spuren als z. B. eine Schwellung der Milz, übrigens auch isolierte Schwellungen der Drüsen, z. B. der Halslymphdrüsen, zurückzulassen.

Isolierte Veränderungen in den *Lungen*, welche an Tuberkulose denken lassen, sollten immer histologisch untersucht werden, besonders wenn es sich um ver-

dächtige Knötchen, atelektatische oder kleinere pneumonische Herdchen handelt, ohne nennenswerte Schwellung und Verhärtung der Trachealdrüsen. Mit der alleinigen Feststellung von „Knötchen in den Lungen“, wie man häufig in der Literatur lesen kann, ist nichts anzufangen.

In allen Fällen, die lediglich auf Tuberkulose verdächtig waren, habe ich von der *histologischen Untersuchung* der verdächtigen Organe, daneben auch von der *Weiterimpfung auf andere Tiere* in größerem Umfange Gebrauch gemacht. Die Weiterimpfung von Milz und Lymphdrüsen auf gesunde Tiere ist unerläßlich, wenn die infizierten Tiere zu frühzeitig, z. B. an Seuchen, eingehen; in sehr späten Stadien gutartig verlaufender tuberkulöser Prozesse hatte sie manchmal keinen Erfolg, trotzdem die Wahrscheinlichkeit der tuberkulösen Erkrankung nach dem Ausfall der Tuberkulinreaktion und dem Sektionsergebnis eine recht hohe war, in einem Fall sogar zahlreiche Tuberkelbacillen in den zur Verimpfung gelangenden Gewebsteilen im Ausstrich nachgewiesen werden konnten. Es sei hier auf ähnliche Beobachtungen von *Weber* und *Taute* an Lymphdrüsen von Kindern hingewiesen.

Tiere, welche während einer mindestens 6monatigen Beobachtungszeit niemals eine typische Tuberkulinreaktion gezeigt hatten, habe ich als *negativ* bezeichnet, wenn aus dem makroskopischen Sektionsbefund sich Anhaltspunkte für ein Angehen der Infektion nicht gewinnen ließen.

In einigen seltenen Fällen konnte bei bestehendem Tuberkuloseverdacht die Diagnose mit den aufgeführten Hilfsmitteln mit Sicherheit nicht gestellt werden. Diese Fälle sind in den Protokollen als *„zweifelhaft“* bezeichnet worden.

Angesichts der großen Zahl von Versuchen muß auf eine ausführliche Wiedergabe der Protokolle verzichtet werden. Die Versuche sind in einzelnen Tabellen kurz zusammengestellt. Die Sektionsprotokolle der Tiere, bei denen der Befund der Tuberkulose erhoben wurde oder bei denen Verdacht auf Tuberkulose bestand, werden im Anschluß an die Tabellen mitgeteilt, jedoch auch nur soweit dieselben für die Beurteilung der Eingangspforten und des Verlaufs der Infektion unbedingt notwendig sind. Auf eine Wiedergabe der positiven Befunde bei den mit verdächtigen Organen subcutan geimpften Meerschweinchen ist bis auf einzelne wenige Fälle ganz verzichtet worden.

Vergleicht man in der folgenden Arbeit die Tabellen untereinander, so wird auffallen, daß bei den einzelnen Methoden der Infektion vielfach nicht die gleichen Bacillenmengen und dieselben Bacillenmengen auch nicht an der gleichen Zahl von Tieren geprüft worden sind. Hierdurch wird natürlich der Vergleich der Wirkungen der oralen, conjunctivalen und nasalen Infektion erschwert. Die Ursache dieser Ungleichheit liegt darin, daß manche große Versuchsreihen ursprünglich zu anderen Zwecken, z. B. zur Prüfung des Einflusses klimatischer Faktoren auf den Verlauf der Tuberkulose angestellt waren, ferner auch darin, daß mit den Versuchen nicht immer solange gewartet werden konnte, bis eine genügend große Zahl von Versuchstieren zur Verfügung stand. Der Vergleich der Infektionschancen bei den einzelnen geprüften Infektionsarten ist aber meines Erachtens eine Frage untergeordneter Bedeutung. Es kam mir vor allem darauf an, möglichst schnell ein Urteil darüber zu gewinnen, welche Dosen bei den einzelnen Infektionsarten überhaupt noch wirksam seien. Meine Untersuchungen werden aber auch, wie ich hoffe, auf die zweite Frage, nämlich die nach der Gefährlichkeit der verschiedenen Infektionsmodi bis zu einem gewissen Grade eine Antwort gestatten.

I. Versuche mit oraler Infektion an Meerschweinchen.

Es seien zunächst die Versuche mit *einmaliger* Verfütterung von Bacillenemulsionen wiedergegeben.

Tabelle I. Einmalige orale Infektion. Meerschweinchen.

Nr. des Meerschw.	Tag der Infektion	Tuberkelbacillenstamm	Dosis in mg	Ergebnis der intracutanen Tuberkulinprüfung	Wann getötet: × verendet: †	Sektionsbefund einschl. des mikroskopischen Befundes	Ergebnis etwaiger Weiterverimpfung von Organen	Endergebnis
	1923							
200	13. III.	hum. Mil.	1	stets = 0	† 4. VI. 23	negativ	Milz, Mesdr. = 0	0
301	13. III.	„ „	1	20. V. = +; 20. VI. = ++	× 20. VI. 23	tuberkuloseverdächtig	Milz = 0	0
	1922							
56	24. VIII.	„ „	1	vorübergehend = +	† 26. IV. 23	„	Milz = 0	0
57	24. VIII.	„ „	1	„ = +	× 4. VII. 23	negativ	—	0
58	24. VIII.	„ „	1	stets = 0	× 4. VII. 23	„	—	0
1	9. VIII.	bov. G.A.	$^1/_{10}$	29. IX. = +; 8. XI. = +++	× 12. I. 23	Tuberkulose	—	+
2	9. VIII.	„ „	$^1/_{10}$	29. IX. = 0; 8. XI. = +	† 20. XII. 22	„	—	+
3	9. VIII.	„ „	$^1/_{10}$	29. IX. = +; 12. I. 23. = +++	× 12. I. 23	„	—	+
4	9. VIII.	„ „	$^1/_{10}$	29. IX. = +; 8. II. = +	† 23. II. 22	„	—	+
5	9. VIII.	„ „	$^1/_{10}$	29. IX. = +++	× 29. IX. 22	„	—	+
6	9. VIII.	„ „	$^1/_{10}$	8. XI. = 0; 12. I. 23. = +++	× 12. I. 23	„	—	+
59	24. VIII.	hum. Mil.	$^1/_{10}$	25. X. = +	† 26. X. 22	tuberkuloseverdächtig	Cervdr., Mesdr. = 0	zweifelhaft
60	24. VIII.	„ „	$^1/_{10}$	vorübergehend = +	× 4. VI. 23	negativ	—	0
61	24. VIII.	„ „	$^1/_{10}$	„ = +	× 4. VI. 23	„	—	0
62	24. VIII.	„ „	$^1/_{100}$	„ = +	× 4. VI. 23	„	—	0
63	24. VIII.	„ „	$^1/_{100}$	„ = +	× 4. VI. 23	„	—	0
64	24. VIII.	„ „	$^1/_{100}$	„ = +	× 4. VI. 23	„	—	0
858	20. IV.	hum. Betge	$^1/_{1000}$	stets = 0	† 12. V. 22	„	Mesdr., Milz = 0	0
855	20. IV.	„ „	$^1/_{1000}$	seit 3. VIII. = +	× 11. X. 22	Tuberkulose	—	+
65	24. VIII.	hum. Mil.	$^1/_{1000}$	vorübergehend = +	× 4. VI. 23	negativ	—	0
66	24. VIII.	„ „	$^1/_{1000}$	dauernd = 0	† 27. II. 23	„	—	0
67	24. VIII.	„ „	$^1/_{1000}$	„ = 0	† 19. I. 23	„	—	0
864	25. IV.	bov. G.A.	$^1/_{1000}$	seit 9. IX. = +	× 11. X. 22	Tuberkulose ger. Grad.	—	+
7	9. VIII.	„ „	$^1/_{1000}$	28. VIII. = 0	× 5. IX. 22	Tuberkulose	—	+
8	9. VIII.	„ „	$^1/_{1000}$	29. IX. = +; 11. XI. = +	† 18. XII. 22	negativ	Cervdr., Milz = 0	0
11	9. VIII.	„ „	$^1/_{1000}$	vorübergehend = +	× 4. VI. 23	„	—	0
13	9. VIII.	„ „	$^1/_{1000}$	„ = +	† 24. II. 23	„	—	0
14	9. VIII.	„ „	$^1/_{1000}$	28. VIII. = 0; 29. IX. = +++	× 29. IX. 22	Tuberkulose	—	+

[illegible]	[illegible] VIII.		[illegible] mm	dauernd 0		[illegible] VI. 23	negativ		0
[illegible]	[illegible] VIII.		[illegible] mm	[illegible] VIII. 0; [illegible] IX.	— — —	[illegible] IX. 22	Tuberkulose		—
[illegible]	[illegible] IV.	hum. Betge	$^1/_{100000}$	dauernd 0		2. III. 23	negativ		0
[illegible]	[illegible] IV.	„ „	$^1/_{100000}$	4. VI. 0; 3. VIII.	— — —	[illegible] 18. IX. 22	Tuberkulose		+
114	21. IX.	hum. Mil.	$^1/_{100000}$	dauernd 0		× 5. VI. 23	negativ	—	0
115	21. IX.	„ „	$^1/_{100000}$	„ 0		× 5. VI. 23	„	—	0
116	21. IX.	„ „	$^1/_{100000}$	„ = 0		× 5. VI. 23	„	—	0
865	25. IV.	bov. G.A.	$^1/_{100000}$	„ = 0		† 10. VI. 22	„	Milz = 0	0
866	25. IV.	„ „	$^1/_{100000}$	„ = 0		† 10. IX. 22	„	—	0
19	9. VIII.	„ „	$^1/_{100000}$	„ = 0		× 27. II. 23	„	—	0
20	9. VIII.	„ „	$^1/_{100000}$	„ = 0		× 28. II. 23	„	—	0
21	9. VIII.	„ „	$^1/_{100000}$	„ = 0		× 1. III. 23	„	—	0
22	9. VIII.	„ „	$^1/_{100000}$	„ = 0		× 1. III. 23	„	—	0
23	9. VIII.	„ „	$^1/_{100000}$	„ = 0		† 2. X. 22	Tuberkulose geringen Grades	Cervdr. = +; Mesdr. = 0; Milz = 0	+
24	9. VIII.	„ „	$^1/_{100000}$	29. IX. und 11. XI. 22. = +; 12. I. 23. = +++		× 12. I. 23	Tuberkulose	—	+
857	20. IV.	hum. Betge	$^1/_{1000000}$	dauernd = 0		† 13. IX. 22	negativ	Cervdr. = 0	0
862	20. IV.	„ „	$^1/_{1000000}$	„ = 0		† 1. V. 22	„	Cervdr. = ? (Impftier vorzeitig †)	0
153	12. X.	bov. G.A.	$^1/_{1000000}$	„ = 0		× 28. VI. 23	„	—	0
155	12. X.	„ „	$^1/_{1000000}$	„ = 0		× 28. VI. 23	„	—	0
156	12. X.	„ „	$^1/_{1000000}$	„ = 0		× 28. VI. 23	tuberkuloseverdächtig	Cervdr., Mesdr., Milz = 0	zweifelhaft
157	12. X.	„ „	$^1/_{10000000}$	„ = 0		× 29. VI. 23	negativ	—	0
158	12. X.	„ „	$^1/_{10000000}$	vorübergehend = +		† 1. II. 23	„	—	0
159	12. X.	„ „	$^1/_{10000000}$	dauernd = 0		× 29. VI. 23	„	—	0
160	12. X.	„ „	$^1/_{10000000}$	„ = 0		† 29. XII. 22	„	—	0

Bemerkung: Virulenzprüfung (sc. Verimpfung) Stamm hum. Mil. 24. VIII. 22: $^1/_{100000}$ mg = Tuberkulose
$^1/_{1000000}$ „ = negativ
13. III. 23: $^1/_{1000000}$ „ = Tuberkulose
$^1/_{10000000}$ „ = negativ
Stamm hum. Betge 20. IV. 22: $^1/_{10000000}$ „ = 1 Tier tuberkulös, 1 Tier negativ
$^1/_{100000000}$ „ = negativ
Stamm bov. G.A. 3. V. und 12. X. 22: $^1/_{10000000}$ „ = 2 Tiere. Beide tuberkulös
$^1/_{100000000}$ „ = 2 Tiere. 1 Tier tuberkulös, 1 Tier negativ

Sektionsprotokolle der in Tabelle I aufgeführten Meerschweinchen mit positivem oder zweifelhaftem Befund.

Abkürzungen: Gew. = Körpergewicht am Tage der Infektion und am Tage des Todes. Ldr. = Lymphdrüsen; Submdr. = Submentaldrüsen; Cervdr. = Cervicaldrüsen; Mesdr. = Mesenterialdrüsen; Trachdr. = Trachealdrüsen; Portdr. = Portaldrüse; Cubdr. = Cubitaldrüsen; Ingdr. = Inguinaldrüsen; Axdr. = Axillardrüsen.

M. 301. (Gew. 350—450 g.) Tiefe Cervdr. bohnengroß, sehr hart, ohne Verkäsung, Mesdr. o. V. Portdr. über linsengroß, hart. Milz von derber Konsistenz, wiegt 0,7 g. Rechte Trachdr. erbsengroß, hart, linke o. V. Im rechten Lungenunterlappen einzelne submiliare, teils graue, teils dunkelrote, unregelmäßig begrenzte Stellen.

Mikroskopisch: Die bez. Stellen in der Lunge sind atelektatische Herde, keine Tuberkel.

Todesursache fraglich.

M. 56. (Gew. 200—400 g.) Rechte tiefe Cervdr. sowie Mesdr. der Radix fast bohnengroß, hart, nicht verkäst. Portdr. erbsengroß, hart. Milzgewicht = 0,9 g. Trachdr. und Lungen o. V.

Todesursache nicht aufgeklärt.

M. 1. (Gew. 200—500 g.) Bohnengroße, harte, verkäste Cervdr. beiderseits. Hochgradige Schwellung und Verkäsung der Ldr. der Radix mesent. In der Ileocoecalgegend einzelne bis bohnengroße, harte Drüsen. Im unteren Ileum ein geschwollener Peyerscher Haufen, sonst Darmschleimhaut o. V. Über erbsengroße, harte Portaldrüse. Milz 4,5 g, mit mehreren käsigen Herden. Trachdr. kleinbohnengroß, sehr hart, nicht verkäst. Einzelne miliare Tuberkel in beiden Lungen.

M. 2. (Gew. 230—420 g.) Beide Submdr. bohnengroß. Tiefe Cervdr., beide über bohnengroß, verkäst. Mesdr. der Radix kleinbohnengroß, hart. Portdr. über erbsengroß, hart. Milz 1,8 g. Ausgedehnte dissem. Miliartuberkulose der Lungen.

M. 3. (Gew. 200—405 g.) Submdr. beiderseits bohnengroß, hart, mit käsigen Streifen auf dem Querschnitt. Links erbsen-, rechts bohnengroße, teilweise verkäste, tiefe Cervdr. Rechte Axdr. und Cubdr. bohnengroß, hart, links sind die Ldr. o. V. Mehrere überbohnengroße, verkäste Mesdr. Bohnengroße, verkäste Portaldr. Milz 5 g, mit einigen großen, speckig glänzenden, infarktartigen Herden. Starke Schwellung und Verkäsung beider Trachdr. In beiden Lungen mehrere bis linsengroße Tuberkel.

M. 4. (Gew. 200—450 g.) Rechts bohnengroße, verkäste Cervdr. Mehrere bohnengroße, sehr harte Mesdr. Über erbsengroße, harte Portdr. Große, weiche Milz (4,0 g). Beide Trachdr. bohnengroß, verkäst. Pneumonie des linken Lungenober- und rechten Mittellappens. Zahlreiche miliare Tuberkel in beiden Lungen.

Mikroskopisch: Lungen: Pneumonie + Tuberkulose. Kulturell: Pneumokokken +.

M. 5. (Gew. 200—350 g.) Submdr. kleinerbsengroß, hart. Die rechten oberflächlichen Cervdr. bilden einen fast kirschgroßen, zusammenhängenden, innen verkästen Knoten. Starke Schwellung und Verkäsung der beiderseitigen tiefen Cervdr. Kleinbohnengroße, harte, nicht verkäste Drüse der Radix mesent. Über linsengroße, harte Processusdr. Über erbsengroße harte Portdr. Milz = 1,25 g. Im unteren Abschnitt des Ileum stark prominierender, 1,5 : 0,5 cm großer Peyerscher Haufen, grau, mit feinsten dunkelroten Fleckchen, von ziemlich derber Konsistenz. Schleimhaut des übrigen Dünndarms und des Dickdarms o. V. Die rechte Trachdr. gut bohnengroß, sehr hart, teilweise verkäst. Im dorsalen Abschnitt des rechten Lungenoberlappens über linsengroßer, stark prominierender, grauer, derber Herd, hart unter der Pleura. Außerdem mehrere submiliare, graue, glasige Knötchen in beiden Lungen.

Mikroskopisch: In Ausstrichen der Cervdr., Mesdr., Trachdr., Tbc. ++. Der Lungenherd ist ein Tuberkel.

M. 6. (Gew. 220—420 g.) Erbsengroße, harte Submdr. Beide tiefe Cervdr. bohnengroß, hart, verkäst. Mesdr. über bohnengroß, hart, verkäst. Bohnengroße, harte Portdr. Milz = 4,0 g, von höckriger Oberfläche, harter Konsistenz. 2 submil. Tuberkel der Leber. Beide Axdr. über erbsengroß, hart. Cubdr. o. V. Beiderseits über bohnengroße, sehr harte, aber nicht verkäste Trachdr. Zahlreiche miliare Tuberkel in beiden Lungen.

M. 59. (Gew. 220—250 g.) Das Tier wurde versehentlich zu früh getötet. Submdr. über linsengroß, tiefe Cervdr. über erbsengroß, hart. Portdr. linsengroß, hart. Milzgewicht 0,4 g. Mesdr. bis kleinbohnengroß. Geringe harte Schwellung der Trachdr. Lungen o. V.

In keiner der genannten Ldr. beginnende Verkäsung, mikroskopisch in denselben typische Tuberkel nicht nachzuweisen, auch keine Bacillen.

M. 855. (Gew. 270—510 g.) Über bohnengroße, harte, tiefe Cervdr. Geringe Schwellung der Mesdr. Kleinerbsengroße, sehr harte Portdr. Milz = 1,0 g. Linsengroße Trachdr. Mehrere submiliare bis miliare Tuberkel in beiden Lungen.

Mikroskopisch: In Ausstrichen der Cervdr. Tbc. = +, Mesdr.-Tbc. = 0.

M. 864. (Gew. 220—420 g.) Beiderseits bohnengroße, harte, tiefe Cervdr. mit geringer Verkäsung. Geringe Schwellung der Mesdr. Erbsengroße, sehr harte Portdr. Milz 1,1 g. Über erbsengroße, harte, rechte Trachdr. Lungen: Pneumonischer Herd in einem ventralen Anhangslappen der rechten Lunge.

M. 7. (Gew. 230—260 g.) Beiderseits, hauptsächlich links, einzelne, bis kleinhaselnußgroße, verkäste, oberflächliche Cervdr. Tiefe Cervdr. und Submdr. nur in geringem Grade geschwollen. Erbsengroße, zum Teil verkäste Mesdr. Portdr. erbsengroß, hart. Milz 0,5 g. Trachdr. o. V. In den Lungen einzelne atelektatische Partien, keine Tuberkel.

Mikroskopisch: In den atelektatischen Herden Tbc. = 0.

M. 14. (Gew. 250—300 g.) Beide Submdr. bilden einen kleinbohnengroßen, sehr harten, im Zentrum verkästen Knoten. Kleinbohnengroße harte Cervdr. mit beginnender Verkäsung. Geschwollene, harte, nichtverkäste Mesdr. Harte, erbsengroße Portdr. Milz = 0,75 g. Trachdr. etwas über linsengroß, ziemlich derb, nicht verkäst. In beiden Lungen vereinzelte submiliare, graue, glasige Herde.

Mikroskopisch: In Ausstrichen Submdr. und Mesdr. Tbc. = +. Trachdr. Tbc. = 0.

M. 17. (Gew. 230—340 g.) Submdr. gut kirschkerngroß, hart, nicht verkäst. Über bohnengroße, harte, tiefe Cervdr. mit beginnender Verkäsung im Zentrum. Appendixdrüse erbsengroß, hart, die Mesdr. sonst o. V. Im untersten Abschnitt des Ileum stark geschwollener Peyerscher Haufen. Milz 0,8 g, mit mehreren linsengroßen Tuberkeln. Trachdr. über linsengroß. In beiden Lungen vereinzelte submiliare, graue Knötchen.

Mikroskopisch: Ausstriche Submdr. und Appendixdr. Tbc. = +. Trachdr. Tbc. = 0.

M. 861. (Gew. 250—560 g.) Submdr. erbsengroß. Tiefe Cervdr. fast bohnengroß, auffallend hart, die rechte hochgradig verkäst. Mesdr. deutlich geschwollen und auffallend hart, ohne Verkäsung. Kleinbohnengroße Portdr. Milzgewicht 2,2 g. In der Milz zahlreiche miliare Tuberkel. Kirschgroße rechte Trachdr., völlig verkäst. Linke Trachdr. kaum erbsengroß, nicht verkäst. Mitten in der Substanz des rechten Lungenunterlappens überlinsengroßer, glasig durchscheinender Herd. In beiden Lungen zahlreiche submiliare bis miliare Tuberkel.

Mikroskopisch: Cervdr.-Ausstrich Tbc. = +; Ausstrich des größeren Lungenherdes Tbc. = +.

M. 23. (Gew. 210—300 g.) Fast erbsengroße, harte Submdr. Mehrere überlinsengroße, oberflächliche Cervdr. Beiderseits bohnengroße, harte tiefe Cervdr. Starke Schwellung und teilweise Verkäsung der Ldr. der Radix mes. und der Processusdr. Erbsengroße, harte Portaldr. Milz 0,4 g. Trachdr. etwas überlinsengroß, ziemlich derb, nicht verkäst. In den Lungen zahlreiche atelektatische Herde, keine Tuberkel.

Mikroskopisch: Ausstriche von Mesdr. und tiefen Cervdr. negativ. In den Lungen (Schnittpräparate) Tuberkel nicht aufzufinden.

Todesursache: Beginnende Pneumonie (?).

M. 24. (Gew. 200—420 g.) An der Stelle einer vor mehreren Wochen vorgenommenen intracutanen Tuberkulinprüfung in der Haut kleinbohnengroßer, mit käsig-eitrigen Massen gefüllter Herd. Submdr. und Cervdr. der rechten Seite übererbsengroß, hart. Rechte Axdr. übererbsengroß, hart. Einige bohnengroße, sehr harte, nichtverkäste Mesdr. Bohnengroße, sehr harte Portdr. Milzgewicht 2,0 g. In der Milz einige linsengroße, gelbe, prominierende Herde. Die Trachdr. sind fast bohnengroß, von sehr derber Beschaffenheit. Einzelne miliare Tuberkel in beiden Lungen.

Histologische Untersuchung der Cervdr. und Mesdr. ergibt lediglich eine Hyperplasie, keine spezifischen Veränderungen.

M. 156. (Gew. 190—520 g.) Rechte tiefe Cervdr. bohnengroß, hart, nicht verkäst. Erbsengroße, harte Mesdr. Linsengroße, harte Portdr. Milz = 0,89 g. Trachdr. mäßig geschwollen, derb. Im Unterlappen der rechten Lunge zwei miliare, runde, graue Herde.

Mikroskopisch: Die Lungenherde sind kleine Abscesse, keine Tuberkel.

Wie die Tab. I zeigt, sind die mit drei verschiedenen Stämmen von Tuberkelbacillen ausgeführten Versuche recht unregelmäßig ausgefallen. Am schlechtesten ist die Wirkung der oralen Verimpfung des Stammes Miliar, eines Stammes, der, wie die sc. angestellten Kontrollversuche dartun, sich auch bei parenteraler Verimpfung als der am wenigsten virulente Stamm unter den drei benutzten erweist. Sogar die große Dosis von 1 mg dieser Kultur hat bei keinem der gefütterten 5 Meerschweinchen eine Erkrankung herbeigeführt, die mit Sicherheit als Tuberkulose bezeichnet werden könnte. Bei 2 Tieren bestand allerdings Verdacht auf Tuberkulose. $^1/_{10}$ mg hatte einmal von 3 Fällen ein zweifelhaftes Ergebnis. Mit Dosen unter $^1/_{10}$ mg wird anscheinend überhaupt kein Effekt erzielt. Demgegenüber wurden nach Verfütterung von $^1/_{10}$ mg des bovinen Stammes G. A. sämtliche 6 Tiere tuberkulös, nach Verabfolgung von $^1/_{1000}$ mg desselben Stammes von 8 Meerschweinchen 4, also 50%, von $^1/_{100000}$ mg von 8 Tieren 2 = 25% tuberkulös; von den mit noch kleineren Dosen infizierten Tieren erkrankte keins, bei einem mit $^1/_{1000000}$ mg oral infizierten Meerschweinchen (M. 156) war der Befund allerdings zweifelhaft. Der Stamm Betge verhält sich ähnlich dem bovinen. Von 2 mit $^1/_{1000}$ mg oral infizierten Meerschweinchen erkrankte 1 Tier, von 2 mit $^1/_{100000}$ mg infizierten ebenfalls 1 Tier, kleinere Dosen waren nicht mehr wirksam.

Für den Erfolg der Infektion ist demnach die Virulenz der benutzten Tuberkelbacillenkulturen *von ausschlaggebender Bedeutung.* Wie ein in

der Tabelle nicht aufgeführter, zu einer viel späteren Zeit und zu anderen Zwecken (Beobachtung von Superinfektionen) angestellter Versuch zeigt, kommt es aber auch bei Verfütterung relativ sehr großer Dosen hochvirulenter Kultur bisweilen vor, daß bei mehreren Tieren die Infektion nicht angeht. In diesem Versuch wurden 8 Meerschweinchen im Gewicht von ca. 200 g mit je $^1/_{10}$ mg der hochvirulenten Kultur Tbc. bov. G.A. per os infiziert. Nur bei 3 Tieren entwickelte sich eine Tuberkulose.

Da der Versuch unter den gleichen Bedingungen angestellt wurde wie der in der Tabelle wiedergegebene, bei dem 100% der Tiere erkrankten, ist das schlechte Impfergebnis sehr auffallend. Es wird an späterer Stelle eine Deutung dieses Widerspruchs versucht werden.

Die *Art der Erkrankung* ist bei den per os infizierten Meerschweinchen eine durchaus typische. *Die ausgedehntesten und ältesten Veränderungen fanden sich fast durchweg in den Halsdrüsen und Mesenterialdrüsen.* Da dies die beiden Drüsengruppen sind, welche als Lymphabflußgebiete für die Schleimhäute und Haut des Kopfes, andererseits für die Darmschleimhaut in Betracht kommen, muß angenommen werden, daß die Infektion von der *Mundhöhle* bzw. dem *Nasenrachenraum* und vom *Darmkanal* ausgegangen ist. Unter den Halslymphdrüsen sind es in erster Linie die tiefen Cervicaldrüsen, welche Veränderungen aufweisen, weiter die Submentaldrüsen, endlich hier und da auch die oberflächlichen Cervicaldrüsen. Unter den Mesenterialdrüsen sind hauptsächlich diejenigen der Radix mesenterii befallen, aber auch die übrigen Mesenterialdrüsen, im besonderen die sog. Processusdrüse am Coecum.

In den mitgeteilten 14 Fällen mit sicherer Tuberkulose waren *lediglich in den Cervicaldrüsen* stärkere Veränderungen nachweisbar bei 3 Tieren (855, 861 und 864), *nur in der Mesenterialdrüse* bei 1 Tier (M. 23), bei den übrigen waren beide Drüsensysteme tuberkulös, allerdings wiesen die Halsdrüsen meist größere Schwellung und fortgeschrittenere Verkäsung auf (M. 2, M. 4, M. 5, M. 14 u. M. 17). Die Tuberkelbacillen sind also in den meisten Fällen offenbar an mehreren Stellen des Verdauungstraktus *gleichzeitig* eingedrungen, *vorzugsweise aber von der Mundhöhle bzw. vom Nasenrachenraum aus.*

In allen Fällen war, was in den Sektionsprotokollen häufig nicht besonders erwähnt ist, die *Schleimhaut der Mundhöhle, des Nasenrachenraums ohne makroskopische Veränderungen, ebenfalls die Darmschleimhaut,* abgesehen von der einigemal beobachteten starken Schwellung des wenige Zentimeter oberhalb der Einmündung in das Coecum im unteren Ileum befindlichen Peyerschen Haufens. Wie die histologische Untersuchung ergab, handelt es sich hierbei nur um eine markige Schwellung, nicht um spezifisch tuberkulöse Veränderungen dieser lymphatischen Gebiete.

Diese Beobachtungen sprechen dafür, daß bei oraler Infektion mit nicht zu gewaltigen Bacillenmassen, also unter Bedingungen, welche

den natürlichen Verhältnissen entsprechen, das Eindringen der Bacillen durch die Schleimhäute des Verdauungstraktus beim Meerschweinchen in der Regel vor sich geht, *ohne am Ort des Eindringens in der Schleimhaut eine Veränderung im Sinne eines Primäraffekts zu setzen.*

Zur Beurteilung der Frage, ob neben einer Infektion von den Verdauungswegen aus noch eine primäre Lungeninfektion durch Aspiration der Bacillen stattgefunden hat, ist der Befund der Lungen und Trachealdrüsen bei den Tieren von größter Wichtigkeit. Bekanntlich ist die primäre Lungeninfektion durch die *hochgradige Schwellung und Verkäsung einer oder beider Trachealdrüsen* — eine mindestens 4wöchige Lebensdauer der Meerschweinchen vorausgesetzt — gut gekennzeichnet, in den Lungen finden sich in solchen Fällen einzelne oder mehrere stecknadelkopf- bis kleinerbsengroße, zentral verkäste Tuberkel, bei massiver Infektionsdosis bisweilen ausgedehnte käsig-pneumonische Herde.

Bei den Tieren der Tab. I wurden nun hochgradige Veränderungen der Trachealdrüsen und Tuberkel in den Lungen ohne gleichzeitige fortgeschrittene Erkrankung der Cervical- oder Mesenterialdrüsen niemals beobachtet. Unter den 16 Fällen sind sogar 2 mal Trachealdrüsen und Lungen überhaupt ohne makroskopischen und mikroskopischen Befund (M. 7 u. M. 23). Bei M. 5 fand sich neben starken Veränderungen der Mesenterialdrüsen, besonders aber der Cervicaldrüsen, auch eine stärkere Schwellung der rechten Trachealdrüse mit Verkäsung und ein linsengroßer — offenbar älterer — Tuberkel im rechten Lungenoberlappen. Für diesen Fall sowie für M. 861 muß die Möglichkeit einer primären Lungeninfektion *neben* der Infektion von den Verdauungswegen aus zugegeben werden. In allen übrigen Fällen sind die beobachteten Veränderungen der Trachealdrüsen und die öfters aufgefundenen miliaren Tuberkel in den Lungen ohne weiteres als Folge der Allgemeininfektion, also als *sekundäre* anzusprechen.

Hiernach spielt die primäre Lungeninfektion infolge Aspiration von Bacillen bei den mitgeteilten Fütterungsexperimenten mindestens keine irgendwie beachtenswerte Rolle.

Was den *Verlauf* der Erkrankungen betrifft, so entwickelten sich dieselben meist langsamer, als ich sie nach parenteraler Verimpfung von Kulturen der 3 Stämme beobachtet habe. Es muß allerdings berücksichtigt werden, daß bei der Infektion per os von den aufgenommenen Bacillen immer nur ein relativ kleiner Teil — nämlich der durch die Lymphdrüsen der Eingangspforten in den Körper eindringende Anteil der Bacillen — tatsächlich zur Wirkung kommt. Auch die englische Tuberkulosekommission bringt den chronischen und gutartigen Verlauf der Fütterungsinfektionen mit diesem Sachverhalt in Verbindung.

Bezeichnend für den langsamen Krankheitsverlauf bei einzelnen Tieren ist das *späte Auftreten der Tuberkulinempfindlichkeit.* Während

sc. oder ip. mit kleinen Mengen Tuberkelbacillen infizierte Meerschweinchen meist schon nach 3—4 Wochen eine positive Tuberkulinreaktion erkennen lassen, reagierten z. B. M. 861 noch nach 6 Wochen, M. 2 noch nach 7 Wochen, M. 6 sogar noch nach 12 Wochen negativ, und erst nach dem angegebenen Termin fiel die Reaktion positiv aus. Ferner fand sich bei 5 von 16 mit positivem Sektionsbefund aufgeführten Tieren, also bei etwa 30%, lediglich eine atypische Reaktion. M. 23 blieb trotz gelungener Infektion dauernd, d. h. bis zu dem ca. 7 Wochen nach der Infektion interkurrent erfolgten Tode, tuberkulinnegativ.

Sämtliche Tiere zeigen aber nicht mehr eine *rein lokale*, sondern bereits eine, wenn auch manchmal geringe *allgemeine* Tuberkulose. Bei M. 7 und M. 23 stand die vorgeschrittene Erkrankung der Lymphdrüsen *in auffallendem Gegensatz* zu den geringen Erscheinungen der tuberkulösen Allgemeininfektion.

Versuche, die Tuberkelbacillen wenige Tage nach der Verfütterung in den Lymphdrüsen, in Milz und Lungen nachzuweisen.

Bevor ich auf die Besprechung der Ergebnisse bei *wiederholter* Verfütterung von Tuberkelbacillen eingehe, will ich kurz eine Reihe von Versuchen erläutern, in denen Umfang und Schnelligkeit des Durchdringens der Bacillen durch die Schleimhaut der Verdauungswege näher untersucht wurde. Über diesen Gegenstand liegen schon Versuche mehrerer Autoren vor. Die Zusammenstellung derselben findet sich in der Arbeit von *Reichenbach* und *Bock* über das gleiche Thema. Mit Recht wird von den letztgenannten Autoren darauf hingewiesen, daß die früheren Untersuchungen den natürlichen Verhältnissen meist deswegen nicht entsprechen, weil sie teils mit viel zu großen Bacillenmengen angestellt worden sind, teils unter Anwendung schwerer operativer Eingriffe, wie Eröffnung der Bauchhöhle und des Darmes, und ohne Berücksichtigung der bei solchen künstlichen Manipulationen nicht zu vermeidenden Versuchsfehler. Nur wenige Untersuchungen, z. B. die von *Orth* und *Rabinowitsch* und in gewisser Beziehung auch die von *Kovacs*, sind den natürlichen Bedingungen einigermaßen angepaßt. Auf Grund der Ergebnisse der letztgenannten Arbeiten muß angenommen werden, daß die Tuberkelbacillen relativ schnell nach der Einverleibung in den Darmkanal schon in den Lymphdrüsen und den inneren Organen sich ansiedeln. (Bei *Kovacs* nach 7 Stunden, bei *Orth* und *Rabinowitsch* nach 3 Tagen.) Zu ähnlichen Resultaten gelangten *Calmette* und *Grysez*, die sich der *conjunctivalen* Infektion (0,5 mg Bacillenmasse) bedienten. Bei einem nach 4 Tagen getöteten Tier war die Verimpfung der Lungen positiv, bei einem nach 6 Tagen getöteten die Verimpfung von Milz, Lungen und Halsdrüsen. Die Versuche von *Reichenbach* und *Bock* mit oraler Infektion waren größtenteils negativ. Erfolgreich war die Ver-

impfung bei einem Hunde (Mesenterialdrüsen), unter 27 Meerschweinchen gaben 2 Tiere (1 mal Mesenterialdrüsen, 1 mal Mesenterialdrüsen und Lungen) ein positives Verimpfungsresultat. Das erste Meerschweinchen hatte 5 mal 1 mg per os erhalten und war 24 Stunden nach der letzten Fütterung getötet worden, das zweite hatte 3 mal 3,5 mg erhalten und wurde nach 3 Tagen getötet. Die verfütterten Bacillenmengen sind also auch in diesen Versuchen noch recht große. Es erschien mir daher in Ergänzung der bisher vorliegenden Untersuchungen eine Prüfung darüber wünschenswert, ob auch bei oraler Infektion mit kleineren Bacillenmengen die Erreger schon nach kurzer Zeit in den Lymphdrüsen bzw. den inneren Organen nachzuweisen sind. Meine Versuche sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt. Die Hals- und Mesenterialdrüsen wurden dabei in toto nach Zerkleinerung im Mörser verimpft, von den Organen kam nur $^1/_4$ des im Mörser zerriebenen Materials zur Weiterverimpfung.

Tabelle II.

Versuche, die Schnelligkeit des Eindringens der Bacillen in die inneren Organe nach einmaliger oraler Infektion zu ermitteln.

Nr. des Meerschw.	Tag der Infektion	Tuberkelbacillenstamm	Dosis in mg	Wann getötet?	Std. bzw. Tage nach d. Inf.	Ergebnis der Weiterverimpfung von Organen
	1923			1923		
406	8. I.	bov. G.A.	$^1/_{10}$	8. I.	3 Std.	Cervdr. = 0; Mesdr. = 0; Milz = 0; Trachdr. und Lungen = 0
					Tage	
407	8. I.	" "	$^1/_{10}$	9. I.	1	**Cervdr. = +; Mesdr. = +; Milz = +;** Trachdr. und Lungen = 0
408	8. I.	" "	$^1/_{10}$	10. I.	2	Cervdr. = 0; Mesdr. = 0; Milz = 0: Trachdr. und Lungen = 0
409	8. I.	" "	$^1/_{10}$	11. I.	3	**Cervdr. = +;** Mesdr. = 0; Milz = 0; Trachdr. und Lungen = 0
410	8. I.	" "	$^1/_{10}$	13. I.	5	Cervdr. = 0; Mesdr. = 0; Milz = 0: Trachdr. und Lungen = 0
411	8. I.	" "	$^1/_{10}$	13. I.	5	Cervdr. = 0; **Mesdr. = +;** Milz = 0; Trachdr. und Lungen = 0
	1922			1922		
10	9.VIII.	" "	$^1/_{1000}$	12.VIII.	3	**Cervdr. = +;** Mesdr. = 0: **Milz = +**
12	9.VIII.	" "	$^1/_{1000}$	12.VIII.	3	Cervdr. = 0; Mesdr. = 0; Milz = 0
9	9.VIII.	" "	$^1/_{1000}$	21.VIII.	12	Cervdr. = 0; Mesdr. = 0: Milz = 0
18	9.VIII.	" "	$^1/_{1000}$	21.VIII.	12	Cervdr. = 0; Mesdr. = 0; Milz = ? (Impftier nach 3 Woch. interkurr. †)
15	9.VIII.	" "	$^1/_{1000}$	5. IX.	27	Cervdr. = 0; **Mesdr. = +;** Milz = 0
	1923			1923		
171	8. I.	" "	$^1/_{100\,000}$	11. I.	3	Cervdr. = 0; Mesdr. = 0; Milz = 0
172	8. I.	" "	$^1/_{100\,000}$	11. I.	3	**Cervdr. = +;** Mesdr. = 0; **Milz = +**
173	8. I.	" "	$^1/_{100\,000}$	13. I.	5	Cervdr. = 0; Mesdr. = 0; Milz = 0
174	8. I.	" "	$^1/_{100\,000}$	13. I.	5	Cervdr. = ? (Impftier nach 14 Tagen interkurr. †); Mesdr. = 0; Milz = 0

In der Versuchsreihe vom 8. I. 1923 wurde eine Dosis gewählt, welche in einem früheren Versuch sämtliche Meerschweinchen infiziert hatte, nämlich $^1/_{10}$ mg. Von 6 damit oral infizierten Tieren wurde ein Tier nach 3 Stunden, ein weiteres nach 1 Tag, die übrigen nach 2 bis 5 Tagen getötet und von sämtlichen Tieren die ganzen Cervicaldrüsen, Mesenterial- und Trachealdrüsen, Milz und Lungen verimpft. Von den 6 Tieren ergaben 3 ein positives Resultat, und zwar M. 407 nach 1 Tage in bezug auf Cervical-, Mesenterialdrüsen und Milz, M. 409 nach 3 Tagen mit Cervicaldrüsen, M. 411 nach 5 Tagen mit Mesenterialdrüse.

Von 5 mit $^1/_{1000}$ mg per os infizierten Meerschweinchen waren 2 positiv; bei dem ersten wurden durch Verimpfung Bacillen nachgewiesen nach 3 Tagen in den Cervicaldrüsen und der Milz, bei dem zweiten nach 27 Tagen lediglich in den Mesenterialdrüsen. Von 4 mit $^1/_{100\,000}$ mg per os infizierten Tieren fiel nur bei einem Tier (M. 172) die Verimpfung von Cervicaldrüsen und Milz positiv aus 3 Tage nach der Infektion.

Die Ergebnisse sind also sehr unregelmäßig ausgefallen. Besonders auffallend ist, daß trotz Verwendung der großen Bacillendosis von $^1/_{10}$ mg anscheinend ein nicht geringer Teil der Tiere verschont geblieben ist. Ich glaube, daß dies *tatsächlich* zutrifft. Die Dosis von $^1/_{10}$ mg ist eben *noch nicht die „sicher wirksame Minimaldosis“*. Wir haben ja gesehen, daß die Verfütterung von $^1/_{10}$ mg hochvirulenter Kultur in einem Versuch sogar bei 5 von 8 Tieren eine Tuberkulose nicht hat herbeiführen können. Allerdings muß auch bedacht werden, daß offenbar immer nur einzelne wenige Bacillen durch die Schleimhäute der Verdauungswege bzw. die Lymphdrüsen hindurchtreten und sich hier oder dort in den Organen ansiedeln, ferner, daß diese Bacillen möglicherweise in ihrer Virulenz abgeschwächt sind und z. T. wieder bald zugrunde gehen, ohne zur Erkrankung des betreffenden Organes zu führen. Ein negatives Verimpfungsresultat ist also nicht als unbedingt beweisend für das Freisein der verimpften Organe von Tuberkelbacillen anzusehen; wahrscheinlich ist eine frühzeitige Verschleppung einzelner Tuberkelbacillen in Wirklichkeit noch häufiger, als es nach meinen Befunden den Anschein hat.

Von größtem Interesse sind nun aber die positiven Ergebnisse und unter diesen wieder der gelungene Nachweis der Tuberkelbacillen *bei den mit kleinen bzw. kleinsten Dosen infizierten Tieren* 3 Tage nach der Infektion in Drüsen und Milz.

Der negative Befund in Trachealdrüse und Lungen bei sämtlichen mit großer Dosis oral infizierten Meerschweinchen spricht wieder mit größter Wahrscheinlichkeit dafür, daß die Fütterung nicht zu einer Aspiration von Bacillen in die Lungen geführt hat.

Meine Untersuchungen haben in Ergänzung der Befunde von *Kovacs* und von *Orth* und *Rabinowitsch* ergeben, *daß beim Meerschweinchen die per os verabreichten Bacillen* — mindestens in einzelnen Fällen — *auch unter Bedingungen, die den natürlichen Verhältnissen entsprechen, in kurzer Zeit die Darmwand durchdringen und sich in Lymphdrüsen wie auch in der Milz ansiedeln können.*

Wenn sich die Bacillen nach der Fütterung schon nach wenigen Tagen in der Milz nachweisen lassen, müssen sie auch gelegentlich einmal schnell in die Lungen hineingelangen, und eine sehr frühe Erkrankung der Lungen und Trachealdrüsen nach oraler Infektion läge daher durchaus im Bereiche der Möglichkeit.

Wie nun aus den bisher mitgeteilten und den noch folgenden Sektionsprotokollen der oral infizierten Meerschweinchen hervorgeht, kommen in der Tat hier und da *neben Schwellung und Verkäsung der Cervical- und Mesenterialdrüsen* auch ältere Veränderungen der *Trachealdrüsen* zur Beobachtung. Möglicherweise hängen diese mit einer schon frühen Verschleppung der die Schleimhaut durchbrechenden Bacillen in die genannten Drüsen zusammen. Die häufigen Befunde *isolierter* stärkerer Erkrankung der Lungen und Trachealdrüsen beim Meerschweinchen, wie solche in *Inhalationsexperimenten* nach Aspiration von Tuberkelbacillen in die Lungen bei den wenige Wochen nach der Infektion getöteten Tieren beobachtet werden können, dürfen aber, darin stimme ich mit *Reichenbach* und *Bock* völlig überein, keineswegs auf eine primäre *Fütterungsinfektion* bezogen werden.

Versuche mit wiederholter oraler Infektion[1]).

Durch diese Versuche sollte festgestellt werden, ob es gelingt, durch *öftere Wiederholung* der Verfütterung von Tuberkelbacillen Meerschweinchen in größerem Umfange und noch mit kleineren Bacillenmengen tuberkulös zu machen, als dies mit *einmaliger* Darreichung der Tuberkelbacillen per os möglich ist. Die Wiederholung der oralen Infektion geschah bei den Tieren der Gruppen A und C der nachfolgenden Tab. III in sehr kurzen Intervallen (einige Stunden bis wenige Tage), bei den Tieren der Gruppe B in sehr großen Intervallen (mehrere Wochen). Die Ergebnisse unter A können gut mit denjenigen der Versuche der Tab. I mit einmaliger Darreichung von $^1/_{1000}$ mg verglichen werden, die unter C mit den entsprechenden Versuchen mit kleinsten Bacillenmengen $^1/_{1\,000\,000}$—$^1/_{10\,000\,000}$ mg der Tab. I. Die mit dem schwachvirulenten Stamm Tb. Miliar oral geimpften Tiere der Tab. I bleiben hierbei außer Betracht.

---

[1]) Die Mittel zu diesen Versuchen wurden mir in dankenswerter Weise durch Herrn Geheimrat *Flügge* aus besonderem Fonds zur Verfügung gestellt.

Tabelle III. Wiederholte orale Infektion. Meerschweinchen.

A. Einzeldosis $^1/_{1000}$ mg Tbc. hum. Betge je 2 mal am 9., 11., 13., 15. IX. 1922. Gesamtdosis 8 mal $^1/_{1000}$ mg.

Nr. des Meerschw.	Ergebnis der intracutanen Tuberkulinprüfung	Wann getötet: × verendet: †	Sektionsbefund (einschl. des mikroskopisch. Befundes)	Ergebnis etwaiger Weiterverimpfung von Organen	End-ergebnis
85	27. IX. 22 = 0	† 24. X. 22	negativ	Cervdr., Mesdr. = 0	0
86	—	† 20. IX. 22	„	Cervdr.,Lungen = 0; Milz = +	+
87	27. IX. = 0; 26. X. 22 = +++	× 8. XII. 22	Tuberkulose	—	+
88	27. IX. = 0; 26. X. 22 = +++	× 8. XII. 22	„	—	+
89	dauernd = 0	× 20. III. 23	negativ	—	0
90	„ = 0	× 23. III. 23	„	—	0
91	27. IX. = 0	† 23. X. 22	Tuberkulose	—	+
92	dauernd = 0	× 20. III. 23	negativ	—	0
93	27. IX. = 0	† 3. X. 22	„	Cervdr., Milz = 0	0
94	27. IX. = 0; 26. X. = +; 8. XII. 22 = +++	× 8. XII. 22	Tuberkulose	—	+
95	dauernd = 0	× 15. III. 23	negativ	—	0
96	27. IX. = 0; 26. X. = +++	× 20. XI. 22	Tuberkulose	—	+
97	dauernd = 0	× 15. III. 23	negativ	—	0
98	„ = 0	† 8. II. 23	„	—	0
99	27. IX. = 0; 26. X. = +; 8. XII. = +++	× 8. XII. 22	Tuberkulose	—	+
100	26. X. = 0; 8. XII. = ++	× 8. XII. 22	Tuberkulose gering. Grad.	Mesdr. = +; Milz = 0	+
101	dauernd = 0	× 20. III. 23	negativ	—	0
102	26. X. = +; 8. XII. = +++	× 8. XII. 22	Tuberkulose	—	+
103	vorübergehend = +, später = 0	× 20. III. 23	negativ	—	0
104	27. IX. = 0; 26. X. = +++	× 8. XII. 22	Tuberkulose	—	+

Tabelle III.

B. Einzeldosis $^1/_{100\,000}$ mg Tbc. bovin G.A. 20—30 mal in Abständen von mehreren Wochen. Beginn 3. XI. 1922. Letzte Fütterung 8. XII. 1923.

Nr. der Meerschweinch.	Ergebnis der intracutanen Tuberkulinprüfung	Wann getötet	Sektionsbefund	Ergebnis etwaig. Weiterverimpfung	Endergebnis
464—468 487—496 319—323	M. 323 seit Aug. 1923 +, außerdem vorübergehend + 4 weitere Tiere	25. u. 26. I. 1924	M. 323 Tuberkulose, die übrig. 19 Tiere negativ	—	1 = + 19 = 0

Tabelle III (Fortsetzung).

C. Einzeldosis $^{1}/_{10\,000\,000}$ mg Tbc. bovin G.A. vom 3. V. bis 9. V. 1922 in Intervallen von wenigen Tagen bzw. Stunden.

Nr. des Meerschw.	Wie oft infiziert?	Tuberkulinprüfung	Wann getötet: × verendet: †	Sektionsbefund (einschl. des mikroskopisch. Befundes)	Ergebnis etwaiger Weiterverimpfung	End-ergebnis
887	12 mal	vorübergehend +, später = 0	† 30. X. 22	tuberkulose-verdächtig	Cervdr., Trachdr., Milz = 0	0
888	12 „	18. V. = 0	† 7. VI. 22	negativ	—	0
889	12 „	18. V. = 0; 14. VI. = +; 19. IX. = +++	× 19. IX. 22	Tuberkulose	—	+
890	12 „	dauernd = 0	× 20. II. 23	negativ	—	0
891	12 „	„ = 0	× 5. XII. 22	„	—	0
881	60 mal	„ = 0	× 20. II. 23	„	—	0
882	60 „	18. V. = 0	† 13. VI. 22	„	Cervdr., Lungen, Milz = 0	0
884	60 „	dauernd = 0	× 20. II. 23	„	—	0
885	60 „	mehrmals = +	× 20. IV. 23	„	—	0
886	60 „	—	† 12. V. 22	„	Cervdr. = +; Mesdr. = 0	+

Virulenz des Stammes: Vgl. Tabelle I.

Sektionsprotokolle der in Tabelle III A—C aufgeführten Meerschweinchen mit positivem oder zweifelhaftem Befund.

M. 86. (Gew. 250—310 g.) Erbsengroße, ziemlich derbe Submdr. Cervdr. o. V. Pneumonie beider Lungenoberlappen (Todesursache). Andere Organe, auch Milz, und Lymphdrüsen o. V.

Die Weiterverimpfung der Milz hatte ein positives Ergebnis.

M. 87. (Gew. 250—400 g.) Rechte tiefe Cervdr. erbsengroß, linke bohnengroß, verkäst. Mesdr. geschwollen, teilweise verkäst. Schwellung und Verkäsung der rechten Axdr. und Cubdr. Bohnengroße, völlig verkäste Portdr. Milz 2,1 g, mit einzelnen miliaren Tuberkeln. Beide Trachdr. erbsengroß, verkäst. Einzelne miliare Lungentuberkel.

M. 88. (Gew. 300—480 g.) Submdr. und tiefe Cervdr. erbsengroß, hart. Rechte Axdr. kleinbohnengroß mit beginnender Verkäsung. Mesdr. geschwollen, ohne Verkäsung. Portdr. über erbsengroß, hart, zum Teil verkäst. Milz 0,55 g. Geringe harte Schwellung beider Trachdr. In beiden Lungen einzelne miliare, zum Teil konfluierende, graue, glasig durchscheinende Herde.

Mikroskopisch: Ausstriche von Axdr. und Portdr. Tbc. = +.

M. 91. (Gew. 330—360 g.) Submdr. zu einem kleinkirschgroßen, innen verkästen Tumor verschmolzen. Beide tiefe Cervdr. kleinbohnengroß, die rechte verkäst. Geschwollene, bis bohnengroße Mesdr. Schwellung eines 2 cm oberhalb der unteren Ileumgrenze befindlichen Peyerschen Haufens. Erbsengroße, harte Portdr. Milz 0,4 g, mit zwei hirsekorngroßen Tuberkeln. In den Lungen, deren zugehörige Ldr. nur mäßig geschwollen, nirgends verkäst sind, mehrere pneumonische Herde (Todesursache).

Mikroskopisch: In Ausstrichen der Submdr. und Cervdr. Tbc. +++.

M. 94. (Gew. 200—320 g.) Geringe Schwellung der tiefen Cervdr. und Mesdr. Portdr. kaum sichtbar. Milz 0,7 g. Peritonitis (Todesursache). Im Uterus zwei fast ausgetragene Junge. Trachdr. o. V. Einzelne miliare Lungentuberkel.

Mikroskopisch: Ausstriche von Lungen Tbc. + (vereinzelt).

M. 96. (Gew. 210—340 g.) Bohnengroße, verkäste Cervdr. und Mesdr. Portdr. erbsengroß, hart. Milz = 1,2 g. Trachdr. mäßig geschwollen, hart, nicht verkäst. Einzelne miliare Tuberkel in beiden Lungen.

M. 99. (Gew. 250—390 g.) Submdr. hart, bohnengroß, verkäst. Geschwollene, verkäste, tiefe Cervdr. Einzelne geschwollene Axdr. und Cubdr. Mäßige Schwellung der Mesdr. In diesen Ldr. keine Verkäsung. Portdr. bohnengroß, mit beginnender Verkäsung. Milz 1,0 g, mit mehreren stecknadelkopfgroßen Tuberkeln. Beide Trachdr. stark geschwollen und käsig erweicht. In den Lungen mehrere miliare Tuberkel.

M. 100. (Gew. 250—370 g.) Geringe harte Schwellung der Submdr. und tiefen Cervdr. beiderseits. In der Radix mesent. eine bohnengroße, sehr harte, nicht verkäste Ldr. Linsengroße, harte Portdr. Milzgewicht 0,8 g. Trachdr. o. V. In beiden Lungen einzelne submiliare Tuberkel.

M. 102. (Gew. 200—320 g.) Linsengroße, harte Submdr. Bohnengroße, derbe tiefe Cervdr. Bohnengroße, nicht verkäste Ldr. der Radix mesent. Portdr. erbsengroß, hart. Milz = 0,5 g. In der Leber einzelne miliare Tuberkel. Trachdr. beiderseits o. V. Lungen zeigen mehrere miliare, graue, glasig durchscheinende Knötchen.

M. 104. (Gew. 200—335 g.) Eine bohnengroße, sehr harte Submdr. Rechte tiefe Cervdr. von gleicher Größe, hart, verkäst; desgleichen die linke Cervdr. Rechte Axdr. über erbsengroß, hart. Unter den Mesdr. ist besonders die Processusdrüse geschwollen und von harter Konsistenz. Portdr. gut erbsengroß, hart. Milz wiegt 0,5 g, zeigt am ventralen Rande einzelne Tuberkel. Trachdr. kaum linsengroß, hart. Einzelne miliare Tuberkel in beiden Lungen.

M. 323. (Gew. 150—450 g.) Über erbsengroße, sehr harte, auf der Schnittfläche höckerige Submdr. Linke tiefe Cervdr. bohnengr., graurötlich mit grauweißen, runden Einsprengungen. Mesdr. mäßig geschwollen, hart. Erbsengroße, sehr harte Portdr. Milz von Kleinfingerlänge, wiegt 13,3 g. Das Organ ist von höckeriger Oberfläche, stellenweise dunkelrot und von mehreren ausgedehnten, infarktartigen, speckig gelben Herden durchsetzt. Perisplenitis. Ascites. Cirrhose und Tuberkel der Leber. Trachdr. kleinbohnengroß, sehr hart, mit höckeriger Schnittfläche, ohne Zeichen einer Verkäsung. In beiden Lungen, besonders im linken Oberlappen, ausgedehnte tuberkulöse Infiltrate, grauweiß, auffallend hart.

Mikroskopisch: Reiche Bindegewebsentwicklung in den veränderten Lungenpartien, desgleichen in den Ldr. und in der Leber.

M. 887. (Gew. 260—580 g.) Submdr., fast erbsengroß, hart. Tiefe Cervdr. über bohnengroß, hart, nicht verkäst. Mesdr. o. V. Linsengroße Portdr. Milz 0,95 g! Trachdr. und Lungen o. V.

M. 889. (Gew. 220—600 g.) Starke Schwellung und beginnende Verkäsung der Submdr. und tiefen Cervdr. Mesdr. mäßig geschwollen, ohne Verkäsung. Linsengroße, harte Portdr. Milzgewicht 0,8 g. Trachdr. kleinerbsengroß, hart. Mehrere submiliare Tuberkel in beiden Lungen.

Mikroskopisch: In Ausstrichen von Cervdr., Trachdr. und Mesdr. vereinzelte Tuberkelbacillen.

M. 886. (Gew. 220—280 g.) Cervdr., Mesdr., Trachdr. o. V. Milzgewicht 0,38 g. Lungen o. V.

Todesursache nicht aufgeklärt.

Die Weiterverimpfung der Milz hatte ein positives Ergebnis.

Von 10 einmal mit $^1/_{1000}$ mg per os infizierten Meerschweinchen erkrankten an Tuberkulose 5 Tiere = 50%. Von 20 wiederholt mit $^1/_{1000}$ mg infizierten Meerschweinchen erkrankten nach Tab. III 10 Tiere = 50%. Die wiederholte Infektion mit der gleichen Dosis hat also der einmaligen gegenüber die Infektionschancen offenbar nicht erhöht. Mit diesem Resultat verglichen ist auffallend, daß in der Gruppe C der Tab. III von 10 mit nur $^1/_{10\,000\,000}$ mg per os wiederholt infizierten Meerschweinchen 2 Tiere infiziert wurden, während eine Dosis unter $^1/_{100\,000}$ mg bei einmaliger Verabfolgung nach Tab. I unwirksam zu sein scheint. Es muß aber hier berücksichtigt werden, daß die Zahl der wiederholt infizierten Tiere etwas größer ist als die der einmalig gefütterten (10 : 7), ferner, daß die *Summe* der Einzelgaben (12- bzw. 60 mal $^1/_{10\,000\,000}$ mg) zwischen $^1/_{100\,000}$ und $^1/_{1\,000\,000}$ mg liegt. So könnte es sich hier vielleicht nur um eine *Summationswirkung* handeln. Die Gruppe B eignet sich insofern nicht so gut zum Vergleich mit der entsprechenden Gruppe der Tab. I, weil die Meerschweinchen M. 464—468 und 487—496 ein Körpergewicht von 300—400 g hatten — es war zur Zeit des Versuchs nicht möglich, kleinere Tiere zu bekommen —, nur bei den Tieren M. 319—323 der Gruppe B der Tab. III entsprach das Gewicht demjenigen der in allen übrigen Versuchen benutzten Tiere und betrug zwischen 150 und 250 g. Hiermit mag z. T. der auffallend geringe Effekt der Fütterung bei den Tieren der Gruppe B zusammenhängen. Da von 20 Meerschweinchen nur eins (M. 323) an Tuberkulose erkrankt = 5%, ist der Erfolg hier sogar deutlich geringer als bei der entsprechenden Gruppe mit einmaliger Fütterung, wo die Morbidität 30% betrug.

Die Versuche geben also im allgemeinen *keine sicheren Anhaltspunkte dafür, daß öftere Wiederholung den Effekt der Verimpfung von Tuberkelbacillen per os zu steigern vermag.* Nur die Ergebnisse der Gruppe C könnten daran denken lassen, daß die schnell hintereinander erfolgende Wiederholung der oralen Infektion unter Umständen noch mit auffallend kleinen Bacillenmengen positive Resultate gibt, mit Mengen, die bei einmaliger Verfütterung wirkungslos zu sein scheinen. Ich möchte aber aus den oben angeführten Gründen Bedenken tragen, hieraus allgemeine Schlüsse zu ziehen.

Sehr wichtig ist nun, daß in der letzten Gruppe dieser Versuchsreihen zweimal *die Infektion von Meerschweinchen mit enorm kleinen Bacillenmengen* (12- bzw. 60 mal etwa 10 Bacillen) *gelang, also mit Mengen, welche sich denjenigen annähern, die bei der künstlichen Inhalationsinfektion mit Buchnerspray als wirksam befunden wurden.*

Was über den Gang der Infektion gelegentlich der Besprechung der einmalig per os infizierten Tiere gesagt ist, gilt im allgemeinen auch für die Fälle von wiederholter Infektion. Die vorgeschrittensten und ausgedehntesten Veränderungen fanden sich in den Cervical- und

Mesenterialdrüsen. Bei keinem der 11 infolge der Infektion *erkrankten* Meerschweinchen war die Erkrankung aber auf die Drüsen der Eingangspforten beschränkt, vielmehr war *stets schon zur Zeit der Sektion eine Allgemeininfektion eingetreten* (Milzschwellung, Tuberkel in den Lungen). Niemals war ein typischer Primärinfekt *in den Lungen* oder ihren Drüsen nachweisbar. Die sich bei einigen Tieren darstellenden Veränderungen der Trachealdrüsen und der Lungen dürfen ohne weiteres als Teilerscheinung der Allgemeininfektion aufgefaßt werden. Während also für eine primäre Lungeninfektion der Tiere keine Anhaltspunkte bestehen, war die Infektion als *vom Nasenrachenraum ausgehend* durch mehr oder weniger hochgradige Veränderungen der Cervicaldrüsen charakterisiert in 9 Fällen, als *gleichzeitig von der Darmschleimhaut ausgehend* durch hervorstechende Veränderungen der Mesenterialdrüsen gekennzeichnet in 6 von den erwähnten 9 Fällen (M. 87, M. 91, M. 96, M. 100, M. 102 u. M. 104), während in den übrigen 3 Fällen (M. 99, M. 323 u. M. 889) eine beachtenswerte Mitbeteiligung der Mesenterialdrüsen nicht vorlag. Auch in den Fällen mit Erkrankung *beider* Drüsensysteme waren die Halsdrüsen in einem Drittel der Fälle (M. 91 u. M. 104) hochgradiger verändert als die Mesenterialdrüsen, eine hervorstechende Erkrankung der Mesenterialdrüsen *allein war in keinem Fall vorhanden.*

Auffallenderweise war 2 mal eine tuberkulöse Allgemeininfektion nachweisbar *ohne fortgeschrittene Veränderungen der Drüsen der Eingangspforten* (M. 88, M. 94). Die Lebensdauer dieser Tiere, von der letzten Fütterung bis zum Tode gerechnet, betrug ca. 3 Monate. Ich nehme an, daß auch in diesen Fällen die Infektion vom Nasenrachenraum bzw. vom Darm ausgegangen ist. Beobachtungen wie diese und auch einige später zu erwähnende Fälle scheinen mir dafür zu sprechen, daß eine Allgemeinerkrankung des Organismus zustande kommen kann *ohne eine wenigstens auf den ersten Blick als solche erkennbare manifeste Erkrankung der Lymphdrüsen des Eingangsgebiets.* Es sei bemerkt, daß in beiden Fällen die mikroskopische Untersuchung der verdächtigen Cervical- und Mesenterialdrüsen vorgenommen wurde und daß auch diese keine Anhaltspunkte für Tuberkulose ergab.

Von 13 Tieren, bei denen die Infektion angegangen war, konnte bei 2 5 bzw. 3 Tage nach der letzten Fütterung interkurrent verendeten Meerschweinchen der Nachweis von Tuberkelbacillen in der Milz bzw. in den Cervicaldrüsen durch Tierimpfung erbracht werden. Diese beiden Fälle sind also den positiven der Tab. II hinzuzurechnen.

Eine Tuberkulose geringen Grades fand sich unter den 11 erkrankten Meerschweinchen nur 1 mal, also nicht häufiger als bei den einmal infizierten Tieren.

Eine etwas abweichende Erkrankungsform zeigt das Meerschweinchen Nr. 323. Die schwere Allgemeinerkrankung spricht dafür, daß die

Infektion bei dem Tier längere Zeit zurückliegt, also offenbar durch eine der ersten Fütterungen erworben ist. Die Tuberkulose hat nun bei diesem Tier einen Typus, wie wir ihn bei abgeschwächten Infektionen zuweilen sehen: Wir finden besonders in den Lymphdrüsen und in der Leber eine auffallend starke Bindegewebswucherung. Die Drüsen, besonders die Submentaldrüse, zeigten auf Querschnitten eigentümlich gefurchte, grobhöckrige Flächen, sie fühlten sich sehr hart an. Die Leber war durch zahlreiche z. T. tiefe Furchen zerklüftet. Auch die mikroskopische Untersuchung der Lymphdrüsen ergab reichlich Bindegewebe. Ungewöhnlich waren auch die Veränderungen der Lungen. Es handelt sich hier um ausgedehnte durchweg ältere, sehr derbe tuberkulöse Infiltrationen, vorwiegend in den Oberlappen. Beim Meerschweinchen sind solche Bilder, die an die Lungentuberkulose des Menschen erinnern, etwas Seltenes. Ob im vorliegenden Falle Superinfektionen stattgefunden haben, welche, wie wir wissen, unter gewissen Umständen einen ausgesprochen chronischen Verlauf bedingen können, ist mit Sicherheit nicht zu entscheiden.

Orale Infektion mit tuberkelbacillenhaltigem Eiter.

Als Anhang zu den mitgeteilten Versuchen mit oraler Infektion sei noch ein Versuch vom 12. V. 1922 wiedergegeben, in dem nicht Kulturbacillen, sondern Bacillen im *Eiter* eines tuberkulösen Meerschweinchens an mehrere Meerschweinchen verfüttert wurde. Der Eiter wurde 2 Tieren unverdünnt, 2 weiteren in Verdünnung 1 : 20, 2 weiteren in Verdünnung 1 : 1000 in Kochsalzlösung in der Gesamtflüssigkeitsmenge von je 2 Tropfen in das geöffnete Maul gebracht. Im Eiter waren mikroskopisch zahlreiche Tuberkelbacillen nachweisbar (durchschnittlich in jedem Gesichtsfeld 20). Trotzdem sämtliche Tiere viele Monate beobachtet wurden, ergab die Sektion bei keinem der 6 Tiere irgendwelche, auf Tuberkulose verdächtige Organveränderungen. Wenn auch aus diesem einen Versuch ein abschließendes Urteil nicht gewonnen werden kann, so scheint doch die Verabfolgung tierischer Bacillen wenigstens nicht unter allen Umständen wirksamer zu sein als die Verfütterung hochvirulenter Kulturbacillen. Negative Versuche wie der obige sind allerdings insofern nicht beweisend, als wir niemals wissen, wieviel lebende bzw. virulente Bacillen unter der Menge der mikroskopisch nachgewiesenen vorhanden sind. Viele Erfahrungen sprechen sogar dafür, daß in manchen Fällen ein großer Teil der aus dem tierischen Körper, aus Eiter, Exsudaten, tuberkulösen Organen gewonnenen Bacillen abgestorben bzw. in seiner Virulenz abgeschwächt ist.

II. Versuche mit conjunctivaler Infektion an Meerschweinchen.

Die Versuche mit conjunctivaler Infektion sind, wie die Tab. IV zeigt, in noch höherem Maße unregelmäßig ausgefallen als diejenigen mit oraler Infektion. Es ist dies ja erklärlich. Wenn wir uns schon bei der Fütterungsinfektion in keinem Falle eine Vorstellung bilden können über die Menge der tatsächlich resorbierten Bacillen, so entzieht sich vollends die vom Bindehautsack in den Körper eindringende Bacillenmenge jeder Vorausberechnung. Wir wissen niemals, wieviel Bacillen

Tabelle IV. Einmalige conjunctivale Infektion. Meerschweinchen.

Nr. des Meerschw.	Tag der Infektion	Tuberkelbacillenstamm	Dosis in mg	Ergebnis der intracutanen Tuberkulinprüfung	Wann getötet: × verendet: †	Sektionsbefund (einschließlich des mikroskopischen Befundes)	Ergebnis etwaiger Weiterverimpfung	Endergebnis
877	1922 1. V.	bov. G.A.	$^1/_{1000}$	dauernd = 0	† 15. III. 23	negativ	—	0
878	1. V.	" "	$^1/_{1000}$	" = 0	† 11. X. 22	"	Cervdr., Lungen, Milz = 0	0
851	20. IV.	hum. Betge	$^1/_{2000}$	27. IV. 22. = 0	† 24. V. 22	"	Cervdr., Trachdr. = 0	0
854	20. IV.	" "	$^1/_{2000}$	dauernd = 0	× 14. II. 23	"	—	0
867	25. IV.	bov. G.A.	$^1/_{2000}$	seit 4. VIII. 22. = +	× 1. XII. 22	tuberkuloseverdächtig	Cervd., Milz = 0	fraglich
868	25. IV.	" "	$^1/_{2000}$	dauernd = 0	† 4. VIII. 22	"	" " = 0	0
955—974 (20 Meerschweinchen)	28. VI.	" "	$^1/_{10\,000}$	nur M. 955 nach 6 Woch. + + + die übrig. dauernd = 0 bzw. vorübergehend = +	—	M. 955 u. 959: Tuberkulose, die übrigen 18 Tiere: negativ	M. 959: Milz = +, M. 971: Cervdr., Mesdr. = 0	+; + 18 × 0
852	20. IV.	hum. Betge	$^1/_{100\,000}$	dauernd = 0	× 10. II. 23	Tuberkulose geringen Grades	—	+
853	20. IV.	" "	$^1/_{100\,000}$	" = 0	× 8. II. 23	negativ	Submdr. = 0	0
869	25. IV.	bov. G.A.	$^1/_{200\,000}$	" = 0	† 21. VIII. 22	"	Cervdr. = 0	0
870	25. IV.	" "	$^1/_{200\,000}$	" = 0	† 21. VII. 22	" (?)	Cervdr. = 0; Lungen = 0; Milz = +	+
856	20. IV.	hum. Betge	$^1/_{2\,000\,000}$	" = 0	† 12. V. 22	"	Cervd. Milz = 0	0
860	20. IV.	" "	$^1/_{2\,000\,000}$	" = 0	× 15. III. 23	"	—	0

Bemerkung: Einträufelung in den rechten Bindehautsack.

Virulenz der geprüften Stämme: Vgl. Tabelle I.

durch Abfließen eines Teils der Bacillenaufschwemmung über den Lidrand verlorengehen, wieviel im Bindehautsack längere Zeit verbleiben und die Bindehaut direkt durchwandern, wieviel endlich durch den Tränennasengang mit dem Tränensekret in die Nasenhöhle gespült werden. Die einzelnen Momente wirken sicher in den verschiedenen Fällen ganz ungleichmäßig, und welcher Anteil der applizierten Bacillenaufschwemmung tatsächlich wirksam wird, muß in hohem Grade vom Zufall abhängen.

Sektionsprotokolle der in Tabelle IV aufgeführten Meerschweinchen mit positivem oder zweifelhaftem Befund.

M. 867. (Gew. 220—500 g.) Geringe Schwellung der Cervdr.; Mesdr., Portdr., Trachdr. o. V. Milzgewicht 0,8 g! Die übrigen Organe o. V.

M. 868. (Gew. 190—250 g.) Cervdr. erbsengroß, hart. Mesdr., Portdr. o. V. Milz weich, 1,4 g. Pleuritis, Pneumonie (Pneumokokkensepsis Todesursache).

M. 955. × 2. IX. 1922. (Gew. 250—350 g.) Oberflächliche Cervdr. bilden beiderseits mit den Submaxillardrüsen einen fast haselnußgroßen, verkästen Tumor. Tiefe Cervdr. erbsengroß, hart. Keine Schwellung der Mesdr. Portdr. hart, erbsengroß. Milzgewicht 1,2 g. Trachdr. o. V., desgleichen Lungen.

Ausstriche aus Cervdr. Tbc. +.

M. 959. † 7. XI. 1922. (Gew. 270—470 g.) Rechte Bindehaut stark geschwollen, intensiv gerötet. Linke Bindehaut o. V. Rechte oberflächliche und tiefe Cervdr. bohnengroß, verkäst, linke Cervdr. von gewöhnlicher Beschaffenheit. Keine Schwellung der Mesdr. Portdr. erbsengroß, hart. Milz 0,9 g. Rechte Trachdr. erbsengroß, hart, linke Trachdr. o. V. Pneumonie beider Lungenoberlappen (Todesursache).

Mikroskopisch: Ausstriche der Cervdr. Tbc. +. In Schnitten durch die rechte Bindehaut sind Tuberkel nicht nachweisbar.

M. 852. (Gew. 250—450 g.) Cervdr. o. V. Milz 0,8 g. Trachdr. sehr hart, kleinbohnengroß. Im Unterlappen der rechten Lunge ein grauer, glasig durchscheinender Herd von Stecknadelkopfgröße.

Mikroskopisch: Lungenherd ist ein Tuberkel. In demselben und in seiner Umgebung massenhaft Tuberkelbacillen.

M. 870. (Gew. 200—430 g.) Tiefe Cervdr. beiderseits kleinbohnengroß, grau-rötlich, derb. Mesdr., Portdr. o. V. Milz 0,4 g, weiter verimpft auf M. 919, die Cervdr. auf M. 921, Teile der Lungen auf M. 920. Die beiden letztgenannten Tiere sterben spontan nach 3 bzw. 7 Monaten, frei von Tuberkulose.

M. 919. † 2. XI. 1922. (Gew. 350 g.) In der nächsten Umgebung beider Vv. cubitales finden sich zahlreiche weißgelbe, stecknadelkopfgroße Herde, die mikroskopisch sehr zahlreiche Tuberkelbacillen enthalten. Cubitaldrüsen linsengroß, hart. Weiterverimpfung der Herde auf M. 317 und 318 negativ! In anderen Organen keine spezifischen Veränderungen. Todesursache: Pneumonie.

Bei den negativen Ergebnissen der Verimpfung von $^1/_{1000}$—$^1/_{2000}$ mg ist zu berücksichtigen, daß bei einem von 6 Tieren (M. 851) die Beobachtungszeit möglicherweise zu kurz war, um eine manifeste Tuberkulose entstehen zu lassen, ferner daß bei 2 Meerschweinchen (M. 867 u. M. 868) der Befund bei der Sektion an eine abgeschwächte Tuberkuloseinfektion denken ließ, wenn diese Vermutung auch durch das Ergebnis der Weiterverimpfung nicht gestützt werden konnte. Auch die Zahl der mit den genannten Dosen infizierten Tiere ist wohl zu gering, um über die bei

dieser Dosis bestehenden Injektionschancen ein Urteil zu gestatten. Daß es ein grober Irrtum wäre, wenn man Gaben von $^1/_{1000}$—$^1/_{2000}$ mg nach den obigen Versuchsreihen als „unwirksam“ bezeichnen wollte, geht allein schon daraus hervor, daß noch mit wesentlich kleineren Gaben ($^1/_{10\,000}$ bis $^1/_{200\,000}$ mg) einzelne sicher positive Resultate erzielt werden konnten.

Im Versuch vom 28. VI. 1922 erkrankten unter 20 mit $^1/_{10\,000}$ mg conjunctival infizierten Tieren 2 = 10%, in den beiden Versuchen mit $^1/_{100\,000}$—$^1/_{200\,000}$ mg von 4 Tieren sogar 1 = 25%, bei einem weiteren (M. 870) hat die Weiterverimpfung der Milz ein positives Ergebnis. Hier handelt es sich wahrscheinlich um eine *latente* Infektion; sicher läßt sich das nicht entscheiden, da eine genaue mikroskopische Durchmusterung der Lymphdrüsen und inneren Organe vielleicht doch irgendwo einen tuberkulösen Herd aufgedeckt haben würde.

Wir sehen aus den Versuchen, daß die conjunctivale Infektion noch hier und da mit kleinsten Bacillenmengen gelingt. Im allgemeinen dürften die Infektionschancen von denjenigen bei oraler Infektion nicht wesentlich verschieden sein.

Die Sektionsbefunde der positiven bzw. verdächtigen Tiere bieten nun gegenüber den Befunden nach oraler Infektion einiges Abweichende.

Was zunächst die 3 *auch nach dem Sektionsbefund* sicher tuberkulösen Meerschweinchen betrifft (M. 955, M. 959 u. M. 852), so waren in 2 Fällen die fortgeschrittensten und ältesten Veränderungen in den Cervicaldrüsen nachweisbar, bei M. 959 lediglich entsprechend der Seite der Impfung, bei M. 955 auf beiden Seiten. Die Mesenterialdrüsen sind in den 3 Fällen ohne Veränderung befunden worden. Bei M. 852 sind die stärksten Veränderungen in den Trachealdrüsen vorhanden. Hiernach ist für die beiden ersten Fälle als Eingangspforte die Bindehaut oder die hintere Nasenhöhle bzw. der Nasenrachenraum anzusehen, für den letzten Fall vielleicht die Lunge, es besteht aber auch die Möglichkeit, daß bei dem dritten Tier ein Primäraffekt in den Halsdrüsen *sich zurückgebildet* hat, während die gleichzeitig primär oder erst mit der Allgemeininfektion erfolgende Erkrankung der Lungen manifest geblieben ist (das Tier wurde erst nach 10 Monaten getötet!). Bei Gelegenheit der Besprechung der nasalen Infektion und bei der Schlußbesprechung werde ich auf solche Infektionen mit fraglicher Eingangspforte noch einmal zurückkommen.

Noch einige Bemerkungen zum letzterwähnten Fall. Ich glaube kaum, daß hier, wenn dies natürlich auch nicht auszuschließen ist, *schon mit dem Moment der Impfung* eine Aspiration von Bacillen in die tieferen Luftwege stattgefunden hat. Dazu sind die Reaktionserscheinungen seitens der Lunge und der Trachealdrüsen zu gering. Später zu veröffentlichende Experimente mit Inhalation von Tuberkelbacillen einer gleich virulenten Kultur ließen wie auch frühere Beobachtungen anderer Autoren eine hochgradige Schwellung und Verkäsung der Trachealdrüsen und einzelne große verkäste Tuberkel in den Lungen erkennen, auch wenn nachgewiesenermaßen nur einzelne wenige Bacillen in die Lungen inhaliert waren.

Nun wissen wir aber aus den Untersuchungen von *Ficker, Uffenheimer* u. a., daß unter Umständen — es handelt sich fast ausschließlich um Experimente mit *enorm großen* Keimmengen — die Bakterien von der Schleimhaut der Mundhöhle bzw. des Nasenrachenraums mit feinsten Tröpfchen abgelöst und aspiriert werden, bzw. von den Schleimhäuten des Verdauungskanals aus in die Luftröhre und tieferen Bronchien einwandern können.

Es scheint mir sehr unwahrscheinlich, daß eine derartige gewissermaßen sekundäre Lungeninfektion praktisch eine beachtenswerte Rolle spielt, im besonderen bei oraler, conjunctivaler oder nasaler Verimpfung kleinster Bacillenmengen. Wenn sie aber überhaupt möglich ist, kann sie wohl auch einmal Tage oder sogar Wochen nach der Infektion erfolgen, zu einer Zeit, zu der bereits eine Virulenzabschwächung der den Schleimhäuten anhaftenden Bacillen stattgefunden hat, und auch in dem vorliegenden Falle noch geraume Zeit nach der conjunctivalen Infektion des Tieres sich ereignet haben. Jedenfalls würde eine solche Annahme die auffallend geringe Reaktion der Lungen und der Trachealdrüsen bei dem genannten Meerschweinchen erklären.

Sehr beachtenswert scheint mir die Tatsache, daß sämtliche 4 Tiere der Tabelle IV mit positivem Befund (ausgenommen M. 870) Zeichen einer Allgemeininfektion boten, wie im besonderen aus der Mitbeteiligung der Milz am Krankheitsprozeß hervorgeht.

Bei M. 852 handelt es sich um eine stark abgeschwächte Infektion, die übrigens auch durch die Tuberkulinreaktion während des Lebens nicht angezeigt wurde. Bei dem Tier ist die Weiterverimpfung auf andere Meerschweinchen leider unterblieben, weil der Fall als Tuberkulose erst durch die mikroskopische Untersuchung erkannt wurde. Diese Untersuchung, fast ein Jahr nach der Infektion, ergab äußerst geringfügige Veränderungen, nämlich nur einen kleineren Tuberkel im Unterlappen der rechten Lunge mit einer unverhältnismäßig großen Zahl von Tuberkelbacillen im Herde selbst und in der näheren Umgebung desselben. Die Bacillen — ungewöhnlich lang und vielfach gekörnt — lagen dabei größtenteils in den Lungenalveolen der Umgebung des Herdes, und zwar in Häufchen abgestoßener Alveolarepithelien. In den Trachealdrüsen konnten typische Tuberkel nicht nachgewiesen werden. Bei M. 870, das wir als *latent infiziert* bezeichnen können, wurde die Milz auf ein anderes Meerschweinchen subcutan verimpft. Dieses verendete nach mehreren Monaten an einer Pneumokokkeninfektion. Es bot keine Zeichen einer tuberkulösen Allgemeininfektion dar — auch die Tuberkulinreaktion während des Lebens war stets negativ ausgefallen —, es zeigte aber an der Seite der Impfung (rechter Hinterschenkel) eine linsengroße harte Cubitaldrüse und beiderseits der Vena cubitalis zahlreiche stecknadelkopfgroße, weißgraue, bucklig vorgewölbte Herdchen, die ausgestrichen mikroskopisch massenhaft Tuberkelbacillen erkennen ließen. Die Weiterverimpfung dieser Herde hatte ein absolut negatives Ergebnis.

Wir sehen also in beiden Fällen trotz vielmonatiger Beobachtung der Tiere nur geringste bzw. gar keine Organveränderungen, dabei eine ausgesprochene Neigung der Bacillen zur Wucherung. Die Befunde erinnern lebhaft an Ergebnisse von Infektionen mit säurefesten Saprophyten, wie ich sie selbst mehrfach bei Meerschweinchen zu beobachten Gelegenheit hatte. Auch hier stand die geringe, fast fehlende Gewebsreaktion in krassem Gegensatz zu der großen Anzahl säurefester Bacillen in den Organen. Wenn bei dem Impftier von M. 870 auch eine Kultur

aus den Herden der Cubitalgegend nicht angelegt ist — die veränderte Partie wurde in toto konserviert —, so ist doch nach dem oben Ausgeführten wohl kein Zweifel, daß in den beiden genannten Fällen eine erhebliche *Virulenzabschwächung* der verimpften Bacillen im Tierkörper stattgefunden hat (vgl. Bemerkung auf S. 13 und 23).

III. Versuche mit nasaler Infektion an Meerschweinchen.

Die Versuche sind in der Tabelle V zusammengestellt, die Sektionsprotokolle gehen der Tabelle voran.

Sektionsprotokolle der in Tabelle V aufgeführten Meerschweinchen mit positivem oder zweifelhaftem Befund.

M. 69. (Gew. 270—350 g.) Linke Nasenhöhle infiziert. Submdr. beide bis kleinbohnengroß, mit käsigen Streifen auf dem Querschnitt. Cervdr. bohnengroß, stark verkäst. Die linken Submdr. und Cervdr. zeigen stärkere Verkäsung als die rechten. Geringe Schwellung der beiderseitigen Axdr., Cubdr. und der Mesdr. Portdr. erbsengroß, hart. Milz 1,6 g, mit buckelförmig vorspringenden miliaren bis linsengroßen, graugelben, derben Herden. Linke Trachdr. o. V., rechte erbsengroß, auf dem Querschnitt einzelne miliare, gelbe Knötchen. In beiden Lungen mehrere submiliare bis miliare Tuberkel.

M 70. (Gew. 260—400 g.) Infektion wie oben. Submdr. etwas über linsengroß, hart. Kirschgroße, innen völlig käsig erweichte, tiefe Cervdr. links, die rechte o. V. Mesdr. o. V. Portdr. erbsengroß, sehr hart. Milz 0,95 g, mit einem über hirsekorngroßen Tuberkel. Die der Bifurkationsstelle entsprechende Trachdr. erbsengroß, hart, keine Zeichen von Verkäsung bietend. Eine weitere Trachdr. ventralwärts von der Trachea ist linsengroß, hart, gleichfalls nicht verkäst. In den Lungen nur vereinzelte miliare Tuberkel.

M. 368. (Gew. 250—520 g.) Rechte Nase infiziert. Submdr. linsengroß, auffallend hart. Linke tiefe Cervdr. bohnengroß, mit Zeichen beginnender Verkäsung. Mesdr. o. V. Milz = 0,98 g. Portdr. linsengroß, derb. Trachdr. und Lungen o. V.

Mikroskopisch: In Ausstrichen der Cervdr. Tbc. +.

M. 369. (Gew. 200—600 g.) Infektion wie bei M. 368. Submdr. linsengroß, sehr hart. Beide tiefe Cervdr. etwas geschwollen, hart. Mesdr. o. V. Portdr. geschwollen, hart. Milz 1,5 g, mit erbengroßem gelbem Herd. Beiderseits erbsengroße, sehr harte Trachdr. In den Lungen vereinzelte submiliare Tuberkel.

Mikroskopisch: Milzherd ist kein Tuberkel, sondern Absceß (Kultur negativ). Lungenausstriche Tbc. +.

M. 73. (Gew. 280—400 g.) Links infiziert. Beide tiefe Cervdr. kleinbohnengroß, hart, ohne Verkäsung. Mesdr. o. V. Über erbsengroße, sehr harte Portdr. Milzgewicht 0,8 g! Trachdr. erbsengroß, hart. Lungen o. V.

In Ausstrichen der Cervdr. Tbc. +.

M. 74. (Gew. 250—480 g.) Links infiziert. Linke tiefe Cervdr. kleinbohnengroß, hart. Geringe Schwellung der Mesdr. und Portdr. Milzgewicht 0,9 g. Rechte Trachdr. über erbsengroß, hart. In beiden Lungen mehrere verdächtige Herde.

Mikroskopisch: Lungenherde sind keine Tuberkel, sondern teils atelektatische, teils pneumonische Herdchen.

M. 457. (Gew. 200—300 g.) Rechte Nasenhöhle infiziert. Rechte Submdr. über linsengroß. Rechte tiefe Cervdr. über bohnengroß, verkäst, linke nur mäßig geschwollen, ohne Verkäsung. Mesdr. kaum geschwollen. Erbsengroße, harte Portdr. Milz zeigt starkes Hervortreten der Lymphknötchen, wiegt 1,6 g. Rechte Trachdr. erbsengroß, hart, linke nicht sichtbar. Lungen o. V.

Tabelle V. Einmalige nasale Infektion. Meerschweinchen mit Tub. bov. G.A.

Nr. des Meerschw.	Tag der Infektion	Dosis in mg	Ergebnis der intracutanen Tuberkulinprüfung	Wann getötet: × verendet: †	Sektionsbefund (einschl. des mikroskopischen Befundes)	Ergebnis etwaiger Weiterverimpfung	Endergebnis
	1922						
69*	4. IX.	$^1/_{10}$	22. IX. = +; 8. XI. = +++	× 9. XI. 22	Tuberkulose	—	+
70*	4. IX.	$^1/_{10}$	22. IX. = 0; 8. XI. = +	× 13. XI. 22	"	—	+
71*	4. IX.	$^1/_{1000}$	vorübergeh. = +; spät. = 0	† 8. V. 23	negativ	—	0
72*	4. IX.	$^1/_{1000}$	dauernd = 0	× 20. VIII. 23	"	—	0
335	11. XI.	$^1/_{1000}$	" = 0	× 20. VIII. 23	"	—	0
336	11. XI.	$^1/_{1000}$	28. XI. = 0	† 21. XII. 22	" (?)	Cervdr., Mesdr., Trachdr., Milz und Lungen = 0	0
338	11. XI.	$^1/_{1000}$	3. II. 23 = 0; 6. IV. 23 = +; später = 0	× 20. VIII. 23	"	—	0
368	30. XI.	$^1/_{1000}$	15. XII. = 0; seit 4. II. 23 = +	× 20. VI. 23	Tuberkulose gering. Grad.	—	+
369	30. XI.	$^1/_{1000}$	4. II. 23 = 0, 6. IV. 23 = +	× 20. VI. 23	" " "	—	+
379	5. XII.	$^1/_{1000}$	dauernd = 0	× 24. VIII. 23	negativ	—	0
380	5. XII.	$^1/_{1000}$	" = 0	× 24. VIII. 23	"	—	0
73*	4. IX.	$^1/_{100\,000}$	22. IX. = 0; 8. XI. = ++	× 25. XI. 22	Tuberkulose gering. Grad.	—	+
74*	4. IX.	$^1/_{100\,000}$	22. IX. = 0; 8. XI. = +	× 1. XII. 22	tuberkuloseverdächtig	Cervdr., Lungen, Milz = 0	0
337—342 (außer 338)	11. XI.	$^1/_{100\,000}$	dauernd = 0 bzw. vorübergehend = +	× 14. VIII. 23 (M. 337 † 8. I. 23)	5 mal negativ	—	5 mal 0
370	30. XI.	$^1/_{100\,000}$	18. XII. 22 = 0	† 19. XII. 22	negativ	Cervdr., Mesdr., Milz = 0	0
371	30. XI.	$^1/_{100\,000}$	vorübergeh. = +; spät. = 0	× 14. VIII. 23	"	—	0
372	30. XI.	$^1/_{100\,000}$	dauernd = 0	† 21. VII. 23	"	—	0
373	30. XI.	$^1/_{100\,000}$	vorübergehend = +	× 24. VIII. 23	"	—	0
	1923						
457	23. II.	$^1/_{100\,000}$	16. IV. 23 = 0	× 3. V. 23	Tuberkulose	—	+
458	23. II.	$^1/_{100\,000}$	—	† 29. III. 23	negativ	—	0
459	23. II.	$^1/_{100\,000}$	dauernd = 0	× 23. VIII. 23	"	—	0
460	23. II.	$^1/_{100\,000}$	" = 0	× 23. VIII. 23	tuberkuloseverdächtig	Milz = 0	0
461	23. II.	$^1/_{100\,000}$	" = 0	× 23. VIII. 23	negativ	—	0
462	23. II.	$^1/_{100\,000}$	" = 0	× 23. VIII. 23	"	—	0
	1922						
343—346	11. XI.	$^1/_{1\,000\,000}$	" = 0	× 23. VIII. 23	4 mal negativ	—	4 mal 0
381—384	5. XII.	$^1/_{10\,000\,000}$	" = 0	× 22. VIII. 23	4 " "	—	4 mal 0

Bemerkungen: Bei den mit einem * versehenen Tieren wurde die angegebene Bacillenmenge in 2 Tropfen in das linke Nasenloch eingestrichen, dann die Tiere durch Zuhalten des rechten Nasenloches zum Einsaugen der Flüssigkeit gezwungen. Bei M. 457 und 460 wurde die Bacillenmenge in 0,1 ccm mittels Pravazspritze in das rechte Nasenloch injiziert. Bei allen übrigen Meerschweinchen erfolgte die Infektion so, daß 1 Tropfen oder einige Ösen Bacillenaufschwemmung lediglich im Antrum nasi der rechten oder linken Seite deponiert wurden. — Virulenz des Stammes am 11. XI., 5. XII. und 23. II. bei subcutaner Impfung = $^1/_{100\,000\,000}$ mg.

Von den 2 mit $^1/_{10}$ mg nasal infizierten Meerschweinchen erkranken beide an einer schnell zur Allgemeininfektion führenden schweren Tuberkulose, von 9 mit $^1/_{1000}$ mg infizierten Tieren dagegen nur 2 = 22%; diese zeigen bei ihrer Tötung nach $^1/_2$ Jahr eine Tuberkulose geringen Grades. Von 17 mit $^1/_{100\,000}$ mg nasal geimpften Tieren erkranken 2 = 12%. Dosen unter $^1/_{100\,000}$ mg hatten bei 8 Tieren keinen Effekt.

Es ist nun sehr beachtenswert, daß das Resultat ein wesentlich anderes wird, wenn wir nur diejenigen Tiere berücksichtigen, bei denen eine *Einführung der Bacillenemulsion in die hintere Nasenhöhle* vorgenommen wurde, sei es, daß die Tiere durch künstliches Verschließen eines Nasenlochs zum Ansaugen der in das andere Nasenloch verbrachten Flüssigkeitsmenge gezwungen wurden, sei es, daß den Meerschweinchen die Bacillenaufschwemmnug mittels Pravazspritze in die Nasenhöhle injiziert wurde. Bei dieser Gruppe von Tieren (M. 69 bis M. 72, M. 73, M. 74, M. 457 und M. 460) ist das Ergebnis folgendes: 2 Meerschweinchen mit $^1/_{10}$ mg infiziert erkranken beide, 2 mit $^1/_{1000}$ mg infiziert bleiben negativ, von 4 mit $^1/_{100\,000}$ mg geimpften Tieren wurden bei der Sektion 2 als sicher tuberkulös, 2 als tuberkuloseverdächtig befunden. Bei dieser sehr kleinen Dosis wurde also noch mindestens die Hälfte der Tiere tuberkulös! Demgegenüber hat die Verabfolgung der Bacillenaufschwemmung *lediglich in das Antrum nasi* mit $^1/_{1000}$ mg unter 7 Fällen nur 2 mal, mit $^1/_{100\,000}$ mg unter 15 Fällen keinmal ein positives Ergebnis.

Es kann hiernach gesagt werden, daß eine Infektion von der vorderen Nasenhöhle nur relativ schwer gelingt, daß aber *die Infektion der hinteren Nasenhöhle (Nasenrachenraum!) für Meerschweinchen ein äußerst gefährlicher Infektionsmodus* ist, wenn auch hier wie bei der oralen und conjunctivalen Infektion die Ergebnisse unregelmäßig ausgefallen sind.

Es fragt sich nun, ob tatsächlich für die positiven Fälle der Nasenrachenraum als Eingangspforte in Betracht kommt, oder ob wir die Erkrankung der Tiere auf eine primäre Lungeninfektion infolge Einatmung der Bacillen zurückführen müssen.

Bei den beiden mit $^1/_{10}$ mg nasal infizierten Meerschweinchen ist die Infektion ohne Zweifel vom *Nasenrachenraum* bzw. von der Schleimhaut der hinteren Nasenhöhle ausgegangen. Denn wir finden hier bei geringer Veränderung der Trachealdrüsen und der Lungen eine hochgradige Schwellung und Verkäsung der Cervicaldrüsen, vorwiegend an der Seite des Halses, welche der Infektionsseite entspricht. Auch bei M. 368 ($^1/_{1000}$ mg) und M. 457 ($^1/_{100\,000}$ mg) zeigt die hochgradige Veränderung der tiefen Cervicaldrüse aufs deutlichste den Gang der Infektion an, merkwürdigerweise ist bei M. 368 nicht die der infizierten Nasenhöhle, sondern die der anderen Seite entsprechende Drüse erkrankt.

Bei M. 369 und M. 73 könnten über die Eingangspforte Zweifel bestehen. Diese beiden Fälle sind insofern bemerkenswert, als hier Zeichen einer Allgemeininfektion (Milzschwellung!) bestehen *ohne stärkere Beteiligung der für das Eingangsgebiet in Betracht kommenden Lymphdrüsen.* Es muß hier die Möglichkeit zugegeben werden, daß die Tuberkelbacillen Schleimhaut und zugehörige Lymphdrüsen durchwandern und eine Infektion bewirken können, ohne an den Invasionsstellen makroskopisch sichtbare Veränderungen zu machen. Bei M. 369, das erst $1^1/_2$ Jahr nach der Infektion getötet wurde, ist es vielleicht zu einer *Rückbildung* von anfänglich bestehenden tuberkulösen Veränderungen in den Drüsen gekommen. Auch die mikroskopische Untersuchung der Cervical- und Trachealdrüsen bei den beiden genannten Tieren ergab übrigens für Tuberkulose keine Anhaltspunkte. Nach den bei Inhalationsexperimenten gemachten Erfahrungen neigen die Trachealdrüsen ganz besonders zu manifester Erkrankung. Wenn also bei den Tieren M. 369 und M. 73 ein typischer Primäreffekt in den Lungen und Trachealdrüsen nicht vorhanden war, so spricht das mit großer Wahrscheinlichkeit gegen eine primäre Lungeninfektion. Wahrscheinlicher ist hiernach auch für diese beiden Fälle eine Infektion vom Nasenrachenraum aus.

Ohne die Annahme einer *Virulenzabschwächung* der Erreger werden wir weder bei den obigen beiden Fällen wie auch bei den 2 mit $^1/_{1000}$ mg infizierten und an einer gutartigen Tuberkulose erkrankten Meerschweinchen wohl nicht auskommen. Die beiden letzteren wie auch M. 369 zeigten während des Lebens *nur atypische*, M. 73 einmal eine positive, aber uncharakteristische (++) Tuberkulinreaktion.

IV. Versuche mit oraler, conjunctivaler und nasaler Infektion an Kaninchen.

Die nachstehende Tab. VI gibt eine Übersicht über die an Kaninchen gemachten Versuche. Das Gewicht der benutzten Tiere betrug zwischen 1000 und 3000 g.

Die Versuche beschränken sich auf die Verimpfung mittlerer und kleiner Bacillenmengen einer bovinen Kultur (Stamm G.A.). Daß große Bacillenmengen, 1 mg und darüber, infizieren können, ist bekannt. Bei der nasalen Verimpfung wurde die angegebene Bacillenmenge, enthalten in 0,1 ccm Flüssigkeit, mit Pravazspritze in die linke hintere Nasenhöhle injiziert. Von der Wiedergabe der Sektionsprotokolle glaube ich mit Rücksicht auf die durchweg negativen Ergebnisse dieser Versuche absehen zu können.

Die Versuche haben ein eindeutiges Resultat ergeben. Es ist bei keinem der Tiere durch orale, conjunctivale und nasale Infektion mit Tuberkelbacillenmengen von $^1/_{10}$—$^1/_{1000}$ mg gelungen, eine Erkrankung an Tuberkulose, ja nicht einmal lokale tuberkulöse Veränderungen her-

Tabelle VI. Versuche, Kaninchen oral, conjunctival und nasal mit kleinen Bacillenmengen boviner Kultur zu infizieren.

Nr. des Kan.	Art der Infektion	Datum	Dosis in mg	Wann getötet: × verendet: †	Erfolg etwaiger Weiterverimpfung verdächtiger Organe	Endergebnis
38	oral	14. VIII. 22	$^1/_{10}$	× 12. V. 23	–	0
39	„	14. VIII. 22	$^1/_{10}$	× 12. V. 23	–	0
509	nasal	16. V. 23	$^1/_{100}$	× 24. XII. 23	–	0
510	„	16. V. 23	$^1/_{100}$	† 29. VI. 23	Milz = 0	0
171	oral	16. X. 22	$^1/_{100}$	× 24. XII. 23	–	0
172	„	16. X. 22	$^1/_{100}$	† 7. VI. 23	Milz = 0	0
173	„	16. X. 22	$^1/_{100}$	× 24. XII. 23	–	0
174	„	16. X. 22	$^1/_{100}$	× 21. VII. 23	–	0
511	nasal	16. V. 23	$^1/_{1000}$	† 9. VII. 23	–	0
512	„	16. V. 23	$^1/_{1000}$	× 14. I. 23	–	0
513	conjunct.	17. V. 23	$^1/_{1000}$	† 10. VIII. 23	–	0
514	„	17. V. 23	$^1/_{1000}$	† 15. XI. 23	–	0
357	oral	15. XI. 22	$^1/_{1000}$	† 5. VI. 23	–	0
358	„	15. XI. 22	$^1/_{1000}$	† 12. V. 23	–	0
175	„	15. XI. 22	$^1/_{1000}$	† 24. XII. 23	Lunge, Milz, Mesdr. = 0	0
176	„	15. XI. 22	$^1/_{1000}$	† 25. X. 23	Lunge, Milz, Mesdr. = 0	0
177	„	15. XI. 22	$^1/_{1000}$	× 14. I. 23	–	0
178	„	15. XI. 22	$^1/_{1000}$	† 10. XI. 23	Lunge u. Mesdr. = 0	0

vorzurufen. In einem in der Tabelle nicht mitgeteilten Versuch erwies sich auch die oft in kurzen Intervallen wiederholte Verfütterung einer Dosis von $^1/_{100}$ mg bei 2 Tieren als wirkungslos.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, daß die Kaninchen im Gegensatz zu den hochempfindlichen Meerschweinchen zu den *nur wenig für Tuberkulose empfänglichen* Tieren gehören. Auch die intravenöse und subcutane Verimpfung boviner Kultur hat ja bekanntlich nur Erfolg, wenn nicht zu kleine Bacillenmengen verimpft werden. Nach *Oehlecker* bedarf es der i. v. Infektion von $^1/_{100}$ mg, nach *Weber* der subcutanen von 10 mg, um eine tödliche allgemeine Tuberkulose mit Sicherheit zu erzeugen.

Da möglicherweise die Infektion von Kaninchen auf den genannten Wegen mit tuberkelbacillenhaltigen Organen eine gefährlichere Infektionsart darstellt als die Verimpfung von Kulturbacillen, habe ich noch eine Reihe von Versuchen mit oraler Verimpfung kleiner Mengen „tierischer“ Tuberkelbacillen angestellt. Die Versuche sind zur Zeit noch nicht abgeschlossen.

Trotz der anscheinend hohen Resistenz von Kaninchen gegen die Infektion mit Tuberkelbacillen kommt es doch bei ausreichender Infektionsgelegenheit zu Spontanerkrankungen der Tiere, wie die von

Rothe geschilderte Epidemie beweist. *Rothe* führt die von ihm beobachteten Tuberkulosefälle hauptsächlich auf aerogene Infektion zurück, er hebt aber die *vielfach starke Beteiligung des Darmkanals* bei den Tieren hervor, so daß man auch an *intestinale* Infektionen denken kann.

Zusammenfassung.

Welches sind nun die wichtigsten Ergebnisse der vorstehenden Arbeit, welche Bedeutung kommt ihnen zu und welche besondere hinsichtlich der Infektionsverhältnisse beim Menschen?

Betrachten wir zunächst die Meerschweinchenversuche.

Es gelang die einmalige orale Infektion mit Dosen von 1 mg bis $^1/_{10\,000\,000}$ mg bei 14 von 52 Meerschweinchen, oder wenn man den in der Tab. I nicht aufgeführten Versuch mit $^1/_{10}$ mg mitrechnet, bei 17 von 60, die wiederholte orale Infektion mit Dosen von $^1/_{1000}$—$^1/_{10\,000\,000}$ mg bei 13 von 50, die conjunctivale mit Dosen von $^1/_{1000}$—$^1/_{2\,000\,000}$ mg bei 4 von 32, die nasale mit Dosen von $^1/_{10}$—$^1/_{10\,000\,000}$ mg bei 6 von 36 Tieren, die Infektion auf sämtlichen 3 geprüften Wegen zusammen bei 37 von 170 Meerschweinchen. Unter diesen 37 positiven Fällen wurde 34 mal die Diagnose aus dem makroskopischen und mikroskopischen Befund bei der Sektion, 3 mal nur aus dem Ergebnis der Weiterverimpfung von Organen gestellt. *Von den mit* $^1/_{100\,000}$ mg *und kleineren Dosen infizierten Tieren wurden insgesamt 10 von 85* = ca. *12%* *tuberkulös*; davon bei oraler Verimpfung 3 von 22, bei wiederholter oraler Verimpfung 3 von 32, bei conjunctivaler 2 von 6, bei nasaler 2 von 25.

Aus den Untersuchungen geht also mit Sicherheit hervor, daß *die Infektion von Meerschweinchen per os, von der Bindehaut und von der Nasenschleimhaut aus noch mit sehr kleinen Bacillenmengen gelingt.*

Als *kleinste noch eben wirksame Dosis* wurde gefunden $^1/_{10\,000\,000}$ mg hochvirulenter Kultur, also ca. 10 Bacillen nach 12 maliger Verfütterung. Beachtenswert ist, daß diese Dosis der für Mäusetyphusbacillen bei Verfütterung von mir gefundenen wirksamen Minimaldosis ($^1/_{100\,000\,000}$ mg) sehr nahe kommt (vgl. meine Bemerkungen in der kürzlich in der Zeitschr. f. Hyg. 102, 254 erschienenen Arbeit).

Die Erfolge der Impfungen auf den geprüften Wegen sind aber *durchweg sehr unregelmäßig*. Selbst bei Verwendung sehr großer Bacillenmengen ($^1/_{10}$ mg) geht bei einigen Tieren die Infektion nicht an. Die *sicher wirksame* Dosis liegt also über $^1/_{10}$ mg, wahrscheinlich erst bei 1—10 mg. Diese auffallende Differenz zwischen der kleinsten noch eben wirksamen und der sicher wirkenden Bacillendosis wird an späterer Stelle noch eingehend erörtert werden müssen.

Die *Menge* der verimpften Keime hatte auf den Infektionserfolg vielfach einen Einfluß, ohne daß aber von einer regelmäßigen Abstufung, wie vielfach bei parenteralen Infektionen, die Rede sein kann.

Besonders tritt dieser Einfluß bei der einmaligen oralen Infektion hervor. Von den mit $^1/_{10}$ mg infizierten Tieren wurden tuberkulös 64%, von den mit $^1/_{1000}$ mg infizierten 50%, von den mit $^1/_{100\,000}$ mg infizierten 25%.

Ein *Vergleich der Infektionschancen bei den einzelnen Infektionsarten* wird erschwert durch die sehr ungleiche Zahl der infizierten Tiere und z. T. auch durch die verschiedene Dosierung. Eine vergleichsweise Prüfung der einzelnen Infektionsarten war von vornherein nicht beabsichtigt — es wäre hierzu auch die Infektion einer viel größeren Zahl von Tieren erforderlich gewesen. Wesentliche Unterschiede in bezug auf die Infektionschancen scheinen zwischen den geprüften Arten der Infektion nicht zu bestehen, da bei sämtlichen 3 Arten in einzelnen Fällen noch Dosen von $^1/_{100\,000}$ mg wirksam waren. Nur die *Infektion der hinteren Nasenhöhle* scheint für die Tiere *gefährlicher*, die der vorderen Nasenhöhle *weniger gefährlich* zu sein als die übrigen Arten.

Öftere *Wiederholung* der Infektion hatte in Fütterungsexperimenten keine deutlich stärkere Wirkung als die einmalige. Auffallend ist allerdings, daß die Infektion mit einzelnen wenigen Bacillen nur bei wiederholter Infektion gelang.

Es bedürfen nun einige das Zustandekommen der Infektionen in den vorliegenden Versuchen betreffende Fragen einer näheren Erörterung.

Zunächst: Wie ist es zu erklären, daß als wirksame Infektionsdosis bei Verimpfung der Tuberkelbacillen per os von allen Autoren, die sich früher mit dem Gegenstand beschäftigt haben, ein wesentlich höherer Wert angegeben worden ist. Hauptsächlich liegt das wohl daran, daß eine systematische Prüfung der Wirksamkeit kleinster Bacillenmengen von der Mundhöhle bzw. von den anderen Schleimhäuten des Kopfes aus nur von den wenigsten Forschern vorgenommen worden ist. Die meisten Untersucher haben sich begnügt festzustellen, daß eine Infektion von Meerschweinchen per os überhaupt möglich ist. Der unregelmäßige Erfolg sehr großer Bacillenmengen hat ferner die irrtümliche Auffassung erzeugt, als ob die geprüften großen Dosen bereits die *Grenzdosen* für die Wirksamkeit darstellten. Wie bereits in der Einleitung ausführlich erörtert wurde, lassen sich ferner gegen die *Technik* früherer Experimente manche Einwände geltend machen. Positive Ergebnisse wie die meinigen sind in Experimenten, die den natürlichen Infektionsverhältnissen angepaßt sind, offenbar nur zu erzielen, wenn folgende Bedingungen erfüllt werden: *Verwendung junger hochvirulenter Kulturen, Verimpfung von Bacillen in möglichst feinen Aufschwemmungen,* lange Beobachtung der geimpften Tiere, Weiterverimpfung von Organen.

Eine weitere Frage ist nun, ob die Ergebnisse der vorliegenden Versuche etwa auf *Versuchsfehlern* beruhen können, im besonderen wie die auffallende *Unregelmäßigkeit* der Resultate zu erklären ist.

Der Einwand, den man vielfach positiven Fütterungsexperimenten gegenüber geltend gemacht hat, daß nämlich die Infektion dabei *durch Aspiration von Bacillen in die Lungen* zustande gekommen sei, trifft, wie ich an der Hand der Sektionsprotokolle mehrfach erläutert habe, für meine Versuche nicht zu. Aber auch durch zufällige *Wundinfektionen*, von kleinen Verletzungen des Kopfes oder Halses ausgehend, können die positiven Resultate nicht bedingt sein. Solche Infektionen würden zwar auch eine vorwiegend in den Halslymphdrüsen lokalisierte Tuberkulose erzeugen, sie könnten aber nicht gleichzeitig, wie dies so oft bei den Fütterungsversuchen beobachtet wurde, eine hochgradige Tuberkulose der *Mesenterialdrüsen* hervorrufen, die nach ihrem ganzen Bilde nur als Tuberkulose der Eingangspforte gedeutet werden kann. Mindestens für diese Fälle ist also eine Wundinfektion vom Halse oder vom Kopfe aus als *alleinige* Ursache der Tuberkulose mit Sicherheit auszuschließen. Aber auch die Annahme einer Wundinfektion bei den *übrigen* Versuchen erscheint mir äußerst unwahrscheinlich. Ältere *Spontaninfektionen* können nach dem durchweg negativen Ausfall der bei sämtlichen geimpften Tieren vor der Impfung angestellten Tuberkulinprüfung mit ziemlicher Sicherheit ausgeschlossen werden.

Die Unregelmäßigkeiten meiner Ergebnisse können nicht durch solche Versuchsfehler und auch wohl kaum durch die Annahme erklärt werden, daß die Infektion bei Fütterung usw. deswegen immer nur in einem Teil der Fälle gelingt, weil *Epithelschädigungen* oder andere lokale Störungen, wie Sekretstauungen oder dgl., den Bacillen den Durchtritt durch die Schleimhaut erst ermöglichen müssen und solche Schädigungen nur zu gewissen Zeiten und auch nur bei einer kleinen Anzahl von Tieren vorhanden sind. Diese Anschauung wurde schon von *Robert Koch* vertreten. Auch *Flügge* glaubt Epithelschädigungen der Tonsillen usw. für die Infektion vom Nasenrachenraum verantwortlich machen zu müssen[1]).

Lokale Schädigungen der Schleimhaut werden sicher vorkommen, bei Tieren mit solchen Schädigungen werden naturgemäß ganz besonders leicht Infektionen durch die Schleimhäute zustande kommen, es ist aber kaum anzunehmen, daß z. B. bei den 50% der mit $^1/_{1000}$ mg von mir per os infizierten Meerschweinchen, welche bis zur Anstellung des Versuchs und während desselben unter möglichst natürlichen Lebensbedingungen gehalten wurden, durchweg derartige „Schädigungen“ vorgelegen haben sollten; dazu ist die Zahl doch zu groß.

Nun bedürfen wir aber zur Erklärung einer Infektion von den natürlichen Wegen aus gar nicht der Annahme von Schleimhautschädigungen. Wir wissen, daß z. B. die völlig intakte tierische Darmschleimhaut sogar für unbewegliche saprophytische Keime durchlässig sein kann, wie dies

---

[1]) Vgl. Zitate bei *Neufeld*, Beitr. z. Klinik der Tuberkulose **56**, 327. 1923.

im besonderen von *Ficker* für das Kaninchen nachgewiesen ist. Auch für Meerschweinchen muß eine Durchgängigkeit der gesunden Schleimhäute *für Tuberkelbacillen* nach allen einschlägigen Beobachtungen angenommen werden (*Orth*, *Cornet*, *Uffenheimer* u. a.).

Wenn wir nun berücksichtigen, daß bei den geprüften Arten der Kontaktinfektion es immer vom *Zufall* abhängen wird, in welchem Umfange die verimpften Keime überhaupt mit der Schleimhaut, im besonderen mit gewissen vielfach als Prädilektionsstellen angesehenen Teilen derselben (lymphatische Gebilde des Nasenrachenraums, Lymphknötchen des Darms!) in innigere, längerdauernde Berührung kommen, so werden wir eigentlich von vornherein einen regelmäßigen Ausfall derartiger Versuche mit Kontaktinfektion nicht erwarten können. Auch bei Epidemien der Menschen und Tiere, bei künstlichen Infektionen von Tieren auf den natürlichen Wegen mit Keimen, welche als Erreger spontaner Seuchen für die betreffende Tierart und die gewählten Infektionswege höchste Virulenz besitzen, z. B. bei der oralen Infektion von Mäusen mit Mäusetyphusbacillen, sehen wir ja oft genug trotz gleicher Infektionsgelegenheit — im Experiment trotz Verimpfung gleicher Bakterienmengen — nicht sämtliche, sondern *nur einen Teil* der Individuen erkranken. Je größer nun die infektiöse Dosis ist, um so häufiger und regelmäßiger werden, könnte man denken, Infektionen zustande kommen, da mit der Menge der verimpften Keime auch die Chancen, daß ein Teil derselben mit empfindlichen Schleimhautpartien in Berührung kommt, zunehmen müssen.

Eine *völlig ausreichende* Erklärung für die eigenartigen Verhältnisse bei der Infektion auf den natürlichen Wegen scheint mir auch dieses Moment *nicht* zu enthalten. Vielmehr spielt offenbar bei den spontanen Epidemien und Seuchen wie bei den experimentellen Infektionen auf den natürlichen Wegen auch die *verschiedene hohe natürliche Resistenz der Individuen der Infektion gegenüber* eine ausschlaggebende Rolle. Nur wenn wir diesen Resistenzbegriff — es handelt sich sowohl um eine *allgemeine* wie um eine *lokale* Resistenz der als Eintrittspforten in Betracht kommenden Organe — genügend würdigen, werden wir die Unregelmäßigkeiten auch bei meinen Versuchen mit Kontaktinfektion, im besonderen den auffallenden Unterschied verstehen, der zwischen der in allen Fällen *sicher* wirksamen und der noch wirksamen *kleinsten* Dosis besteht. Gegenüber der Tatsache, daß eine Infektion von Meerschweinchen mit Tuberkelbacillen per os noch mit $^{1}/_{10\,000\,000}$ mg gelungen ist, kann die *völlige Wirkungslosigkeit* der millionenfach größeren Dosis der gleichen hochvirulenten Kultur bei einzelnen Tieren doch wohl kaum anders befriedigend erklärt werden als durch die Annahme einer ungewöhnlich hohen Resistenz dieser Tiere der Fütterungsinfektion gegenüber. Dabei kann sehr wohl eine hohe Empfänglichkeit derselben

Tiere für eine Infektion auf anderen Wegen, z. B. von der Lunge oder von Haut- und Schleimhautverletzungen aus, bestehen. Daß beides nebeneinander vorkommen kann, erweisen aufs deutlichste meine kürzlich veröffentlichten Untersuchungen[1]), die die Infektion weißer Mäuse auf den natürlichen Wegen, von der Mundhöhle, von der Bindehaut, der äußeren Haut und den Lungen zum Gegenstand haben. Z. B. erliegen Mäuse fast ausnahmslos einer Infektion bei *Inhalation* kleinster Mengen von Mäusetyphusbacillen, während die Infektion *per os* mit wesentlich größeren Bacillenmengen bei vielen Tieren nicht angeht. Die Infektion mit Rotlaufbacillen gelingt von der Haut aus leicht noch mit kleinen Mengen, von der Mundrachenhöhle aus nur mit sehr großen Mengen höchstvirulenter Kultur. Es bedarf kaum besonderer Erwähnung, daß die Resistenz immer etwas Relatives ist und die natürlichen Schutzvorrichtungen um so leichter versagen müssen, je größer die Infektionsdosis ist.

Für die große Bedeutung der individuellen Empfänglichkeit sprechen auch meine *Inhalationsversuche*[2]). In diesen Versuchen kommt nachweislich ein großer Teil der inhalierten Keime mit dem Alveolarepithel in Berührung und dieser Anteil ist, wie ebenfalls nachgewiesen werden konnte, bei den einzelnen Tieren des Versuchs annähernd der gleiche. Trotzdem werden Streptokokken und Pneumokokken bei einem Teil der Tiere offenbar schon in den Lungen abgetötet, bei einem anderen derselben Versuchsreihe vermehren sie sich und führen zu allgemeiner Sepsis. Nur dort, wo gegenüber einer bestimmten Keimart derartige Abwehrkräfte überhaupt so gut wie vollständig fehlen, verschwinden die individuellen Resistenzunterschiede. Das gilt nach allen früheren Erfahrungen und auch nach eigenen Beobachtungen *offenbar für die Lunge des Meerschweinchens und den Tuberkelbacillus.* Bei Gelegenheit späterer Mitteilungen werde ich auf die Frage der Empfänglichkeit der verschiedenen Schleimhautgebiete des Meerschweinchens für die Tuberkuloseinfektion noch einmal zurückkommen. Hier genüge der Hinweis auf die recht hohe Empfänglichkeit der Schleimhäute des Verdauungstraktus *bei einzelnen Tieren,* genügend erwiesen durch die bei Verfütterung usw. erzielten positiven Resultate mit kleinsten Bacillenmengen, eine Empfänglichkeit, die derjenigen der Lungen für die Tuberkuloseinfektion kaum nachsteht.

In dem vorausgehenden Abschnitt sind die *allgemeinen Bedingungen der Infektion* nach oraler, conjunctivaler und nasaler Verimpfung von Tuberkelbacillen an Meerschweinchen, wie sie sich aus den Versuchen

---

[1]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **102**, 254. 1924.

[2]) Die Veröffentlichung dieser von mir gemeinsam mit Dr. *Keschischian* und Dr. *Nowosselsky* an Mäusen angestellten Untersuchungen wird demnächst in dieser Zeitschrift erfolgen.

ergeben, erörtert worden. Wenden wir uns nun den positiven Fällen *im einzelnen* zu. Wodurch sind diese Fälle charakterisiert? Welche Schlüsse lassen sie zu bezüglich der *Eingangspforte* und welcher Art ist der *Krankheitsverlauf* nach den einzelnen geprüften Arten der Kontaktinfektion?

Diese Besonderheiten sind in der Tab. VII zusammengestellt.

Tabelle VII. Verlauf der Infektion bei den mit Erfolg infizierten Meerschweinchen. (Zusammenfassung der Versuche Tab. I, III, IV und V).

Infektionsarten	Oral einmalig (Tab. I)	Oral wiederholt (Tab. III)	Conjunctival (Tab. IV)	Nasal (Tab. V)	Sämtliche Arten
Manifeste Tuberkulose	14	11	3	6	34
Tuberkelbacillen in den Organen *nur durch Tierversuch* festgestellt	0	2	1	0	3
Eingangspforte nur Mundhöhle bzw. *Nasenrachenraum*	3	3	2	4	12
Eingangspforte nur *Darmkanal*	1	0	0	0	1
Eingangspforte sowohl *Nasenrachenraum* wie *Darm*					
a) aber *Halsdrüsen stärker* verändert als Mesenterialdrüsen	5	2	0	0	7
b) Halsdrüsen und Mesenterialdrüsen *gleich* stark verändert	5	4	0	0	9
Ohne primäre Tuberkulose der Lymphdrüsen der Eingangspforte	0	2	1?	2	4 (5?)
Bei wieviel Tieren *Allgemeininfektion?*	16	11	3	6	36
Stärkere *lokale* Tuberkulose bei auffallend geringer Allgemeininfektion	2	0	0	0	2
Abgeschwächte Infektionen	2	1	1	4	8
Spezifische Veränderungen an den als Eingangspforte in Betracht kommenden *Schleimhäuten*	0	0	0	0	0

Es ist zunächst auffallend, daß von im ganzen 37 positiven Fällen nur 3 mal keine Organveränderungen bei der Sektion vorhanden waren. In diesen 3 Fällen wurde die Diagnose lediglich aus dem Tierversuch gestellt. Aber nur 1 Tier (M. 870, mit $^1/_{200\,000}$ mg conjunctival geimpft), lebte 3 Monate, die beiden anderen Tiere dieser Gruppe starben so früh, daß eine Tuberkulose sich noch nicht entwickeln konnte. Von den 37 positiven Fällen kann also nur ein einziges Tier als *latent infiziert* angesehen werden. Indessen finden wir — eine beachtenswerte Erscheinung — im ganzen bei 4 = 12% der mit Erfolg infizierten 34 Meerschweinchen trotz bestehender Allgemeinerkrankung (Milzschwellung, Lungentuberkel) ein *Fehlen hervorstechender Veränderungen in den Lymphdrüsen der Eingangsgebiete.*

Da es sich fast durchweg um Tiere handelt, die mehrere Monate lebten, und stets um solche, die bei der Sektion Zeichen der Allgemeininfektion boten, ist natürlich schwer zu entscheiden, ob die bei den meisten Tieren beobachteten Schwellungen und Verhärtungen der Lymphdrüsen als primäre oder sekundäre Erkrankungen leichter Art aufzufassen sind, die Veränderungen waren aber vielfach — auch mikroskopisch — so geringfügige, sie beschränkten sich durchweg auf eine markige Schwellung der Drüsen *ohne Tuberkel*, daß man vielleicht für diese Fälle eine *Latenz der Tuberkulose der Lymphdrüsen* im Sinne *Bartels* annehmen könnte. Möglicherweise sind mir aber, da ich die verdächtigen Lymphdrüsen nicht genau in Serienschnitten durchgemustert, sondern mich auf einzelne Schnitte durch das Organ beschränkt habe, hier und da kleinste tuberkulöse Herde entgangen. Wenn der Nachweis von Tuberkelbacillen in derartigen Drüsen so oft mißglückte, so hängt das wohl zusammen mit der sehr geringen Zahl — vielleicht auch mit einer Virulenzabschwächung der in diesen Organen befindlichen Bacillen.

Der typische Befund an den Eingangspforten in der überwiegenden Mehrzahl der positiven Fälle (88%) spricht mit größter Wahrscheinlichkeit dafür, daß auch da, wo *keine stärkeren Veränderungen* der in Frage kommenden Lymphdrüsen nachweisbar waren, die Tuberkelbacillen nach Passieren der Schleimhäute *auf dem Wege über die Drüsen des Halses und des Darms* in das Blut eingedrungen sind. Wir hätten demnach eine Reihe von Fällen vor uns, wo die Tuberkelbacillen zur Allgemeininfektion geführt haben, ohne spezifische Veränderungen in den Lymphdrüsen des Eingangsgebiets zu hinterlassen. Daß derartige Fälle vorkommen, ist ja nach meinen Beobachtungen in Tab. II, wonach sich verfütterte Tuberkelbacillen nicht selten schon nach wenigen Tagen in der Milz nachweisen lassen, nicht zu verwundern. Auf Beobachtungen ähnlicher Art ist ja besonders von *Calmette* und seinen Schülern, in Deutschland von *Bartel* u. a. hingewiesen worden. Die Frage, ob und inwieweit dieselben für die Pathologie der *menschlichen* Tuberkulose Bedeutung haben, wird an späterer Stelle erörtert werden.

Während eine manifeste Erkrankung der *Lymphdrüsen* an der Eingangspforte nur in 12% der positiven Fälle fehlte, war ein typischer *Primäraffekt an der Schleimhaut*, welche als Eingangspforte in Betracht kommt, *niemals* nachzuweisen. Die Schwellung des Peyerschen Haufens im unteren Ileum, die in 3 Fällen beobachtet wurde, könnte vielleicht als solcher aufgefaßt werden, ebenso die Schwellung und Rötung der Conjunctiva in dem einen Fall conjunctivaler Impfung, die mikroskopische Untersuchung ergab aber lediglich eine unspezifische Hyperplasie der lymphatischen Organe und Hyperämie der Schleimhaut, keine Tuberkulose, auch keine Tuberkelbacillen. Allerdings ist aus den gleichen Gründen wie bei der Durchmusterung der Lymphdrüsen die

Möglichkeit nicht auszuschließen, daß sich kleinste Herde in den Schleimhäuten der Untersuchung entzogen haben. Es ist ja auch von vornherein ausgeschlossen, den ganzen Darm in Serienschnitte zu zerlegen und auf spezifische Veränderungen durchzumustern.

Die Frage, ob eine Infektion zustande kommen kann ohne Tuberkulose der Lymphdrüsen der Eingangspforten, ist noch sehr strittig, und ich möchte auch meine Beobachtungen, die für ein Freibleiben der regionären Drüsen unter gewissen Bedingungen sprechen, mit Vorsicht aufgenommen wissen. Dagegen wird heute fast allgemein zugegeben, daß *die Tuberkelbacillen häufig die Schleimhäute des Verdauungstraktus, aber auch andere Schleimhäute, z. B. die Rachen- oder Nasenschleimhaut, passieren können, ohne in denselben tuberkulöse Herde zu erzeugen.* In Deutschland hat *Orth* zuerst auf diese wichtige Tatsache aufmerksam gemacht, später besonders *Cornet*, auch *Uffenheimer* u. a. (Literatur bei *Roemer* im Handb. f. Tuberkulose I). Ob in der Schleimhaut ein Primäraffekt entsteht oder nicht, hängt sehr wesentlich von der Menge der die Schleimhäute angreifenden Tuberkelbacillen ab. Nur große Bacillenmengen setzen in der Regel einen Primäraffekt. Dieser ist in meinen Versuchen mit mittleren bis kleinsten Bacillenmengen *durchweg nicht* zustande gekommen. Die Beobachtung ist sehr wichtig, da hier im Gegensatz zu den meisten früheren Versuchen Verhältnisse gegeben sind, welche vorzüglich der *Kontaktinfektion* unter *natürlichen Bedingungen* entsprechen. Übrigens kommt es auch nach Impfung in die *Haut* bzw. die Subcutis, wie bekannt, nicht stets zur Ausbildung eines typischen Primäraffekts. In eigenen, noch nicht veröffentlichten Versuchen mit intracutaner Infektion kleinster Bacillenmengen der auch zu den obigen Versuchen benutzten hochvirulenten Kultur G.A. kommt es nur dann regelmäßig zur Ausbildung eines Primäraffektes, wenn die Dosis $^1/_{1\,000\,000}$ mg und darüber beträgt. Die Verimpfung von $^1/_{10\,000\,000}$ und $^1/_{100\,000\,000}$ mg führt häufig lediglich zu Lymphdrüsenschwellungen. Um dagegen in der *Lunge* einen Primäraffekt zu erzeugen, dazu genügen anscheinend schon einzelne wenige Bacillen. Auf die Inhalationsexperimente *Selters* und *Cornets*, welche dafür sprechen, daß bei Inhalation von Tuberkelbacillen die Lungen unter Umständen von spezifischen Veränderungen frei bleiben, kann ich an dieser Stelle nicht näher eingehen. Ein einwandfreier Beweis dafür, daß Tuberkelbacillen *das Alveolarepithel* durchdringen können, ohne am Ort ihres Eindringens eine spezifische Alteration des Gewebes zu setzen, ist nach meiner Ansicht bis heute noch nicht geführt, wenn die Möglichkeit — im besonderen für Bacillen abgeschwächter Virulenz — auch zugegeben werden muß.

In gleicher Weise wie die Lungen haben offenbar die *Bronchialdrüsen* des Meerschweinchens eine ausgesprochene Neigung, nach Tuberkelbacilleninvasion manifest zu erkranken.

Wir sehen also, daß *in bezug auf die Gewebsreaktion einer Invasion des Tuberkelbacillus gegenüber die einzelnen Organe recht bemerkenswerte Unterschiede* aufweisen. Diese Tatsache wird uns bei Besprechung der Verhältnisse beim Menschen noch einmal beschäftigen.

Der Milz scheint eine ähnlich hohe Empfänglichkeit für die Tuberkuloseinfektion zuzukommen wie den Lungen. Dafür spricht die bemerkenswerte Beobachtung, daß in fast allen positiven Fällen die Milz und hiermit zusammenhängend die Portaldrüse erkrankt war. Wir können aus den mitgeteilten Beobachtungen den Schluß ziehen, daß beim Meerschweinchen selbst eine Infektion mit kleinsten Bacillenmengen in der Regel nicht zu *rein lokaler* Tuberkulose, sondern zu einer Allgemeininfektion führt, und zwar *in einigen Fällen auffallend schnell*, wie die Versuche, wenige Tage nach der oralen Infektion die Bacillen in den inneren Organen durch Tierimpfung nachzuweisen, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von *Orth* und *Rabinowitsch*, von *Kovacs* u. a. ergeben haben.

Es standen aber oft die lokalen Erkrankungen der Lymphdrüsen des Halses und des Darms im Vordergrunde des pathologisch-anatomischen Befundes. Zweimal waren hochgradige Drüsenveränderungen vorhanden bei auffallend geringer allgemeiner Tuberkulose.

Was lehren die Sektionsbefunde nun bezüglich der *Invasionsstellen* der Tuberkelbacillen?

Unter 29 Fällen mit hervorstechenden tuberkulösen Veränderungen der Drüsen der Eingangspforten war als Eingangspforte 13 mal, also fast in der Hälfte der Fälle, *sowohl die Schleimhaut der Mund-* bzw. *Nasenhöhle als auch die des Darms* anzusprechen. Die multiplen Drüsenverkäsungen in diesen Fällen (submentale, oberflächliche und tiefe Cervicaldrüsen, Drüsen der Wurzel des Mesenteriums und Kolon- bzw. Processusdrüsen) weisen darauf hin, daß ein Eindringen der Tuberkelbacillen *gleichzeitig an mehreren Stellen* der Schleimhäute des gesamten Verdauungstraktus einschließlich Nasenrachenraum stattgefunden hat. Bei der *conjunctivalen und nasalen Infektion* fehlen die Veränderungen der Mesenterialdrüsen offenbar deswegen, weil hier ein Hinunterschlucken der Bacillenaufschwemmung gar nicht oder doch nur in sehr geringem Umfange zustande gekommen ist. Bei diesen beiden Arten der Infektion sind die sehr kleinen Flüssigkeitsteile, welche zum Nasenrachenraum gelangten, wahrscheinlich hier zurückgehalten worden. Das Überwiegen der Halsdrüsenerkrankungen den Mesenterialdrüsenerkrankungen gegenüber bei der *oralen Infektion* mag auch damit zusammenhängen, daß der größere Teil der eingeführten Bacillenemulsion in der Mundhöhle zurückgeblieben und nur ein kleiner Anteil verschluckt ist. Man kann aber auch an eine höhere Empfindlichkeit des Nasenrachenraums für die Infektion dem Darm gegenüber denken.

Daß für die Infektionen von der Nasenhöhle aus der Nasenrachenraum als Eingangspforte anzusehen ist, geht aus den zahlreichen erfolglosen Verimpfungen der Bacillenaufschwemmung in die vordersten Teile der Nasenhöhle, aus den positiven Ergebnissen der Infektion der hinteren Nasenhöhle deutlich hervor. Auch für den Erfolg der conjunctivalen Impfung in den vorliegenden Untersuchungen glaube ich die Berührung der Bacillen mit dem *Nasenrachenraum*, dem sie durch den Tränennasengang — wenigstens teilweise — zugeführt werden, verantwortlich machen zu müssen. Bekanntlich werden auch die positiven Impferfolge bei Einbringung anderer Krankheitserreger in den Bindehautsack von einigen Autoren (z. B. von *Roemer* bei der Pestinfektion der Bindehäute) aus der Invasion der Erreger in die lymphatischen Gebilde des Nasenrachenraums erklärt. Die Art der Erkrankung ist in den meisten Fällen eine durchaus *typische*. Das pathologisch-anatomische Bild der Fütterungstuberkulose ist ja schon oft, kürzlich erst wieder von *I. Koch* und *Baumgarten*, geschildert worden. Ich möchte hier nur noch einmal auf die *starke Beteiligung der Halslymphdrüsen bei den verschiedenen Arten der Kontaktinfektion* nachdrücklich hinweisen.

Was den *Verlauf* der Tuberkuloseerkrankung nach oraler, conjunctivaler und nasaler Impfung betrifft, so kann gesagt werden, daß dieser im allgemeinen langsam und gutartig ist, verglichen mit der parenteralen, aber auch mit der Inhalationsinfektion. Hierauf ist des öfteren von anderen Autoren hingewiesen worden. Es entwickelt sich in einigen Fällen die Tuberkulose allerdings sehr rasch, die Sektion ergibt dann schon wenige Wochen nach der Infektion ausgebreitete tuberkulöse Erkrankung der inneren Organe. Ob es zu einer solchen Verlaufsform oder zu einer langsamen, mehr chronischen kommt, das hängt offenbar sowohl von der Menge der die Schleimhaut durchdringenden Bacillen, als auch von der Virulenzabschwächung ab, die sie dabei erleiden. Wenn die akuten Formen auch häufiger sind bei der Verabfolgung großer Bacillendosen per os usw., so fehlen sie doch nicht bei kleinsten verimpften Bacillenmengen. Die Fälle ausgesprochen gutartiger, zur Ausheilung neigender Tuberkulose (z. B. die Erscheinungen bei M 852 und 870 nach conjunctivaler Infektion mit $^{1}/_{100\,000}$ bzw. $^{1}/_{200\,000}$ mg) sind kaum anders als durch eine *Virulenzabschwächung* der Tuberkelbacillen bei ihrem Eindringen in den Körper zu erklären.

Auch bei Infektionen auf den natürlichen Wegen an Mäusen mit Septicämieerregern[1]) konnte ich eine durch Virulenzabschwächung der Erreger bedingte Abschwächung des Infektionsverlaufs und z. T. auffallend gutartige Krankheitsformen beobachten.

Wenn wir die allgemeine hohe Resistenz der *Kaninchen* gegen die Tuberkuloseinfektion berücksichtigen, können wir von dem völlig nega-

[1]) l. c.

tiven Ergebnis der Fütterungsversuche eigentlich nicht überrascht sein. Nehmen wir die bisher vorliegenden Erfahrungen über die Infektionen per os bei den verschiedenen Tierarten zusammen mit meinen Beobachtungen an Meerschweinchen und Kaninchen, so gewinnen wir den Eindruck, daß *die orale Infektion bei Tieren um so leichter gelingt, je höher die allgemeine Empfänglichkeit des Tieres für die Tuberkuloseinfektion ist.* Es würde zu weit führen, diese Beziehungen im einzelnen nachzuweisen, es sei hier nur an die interessanten Ergebnisse der englischen Tuberkulosekommission bei Fütterungsexperimenten an Affen erinnert. Wir wissen, daß die Affen für die Tuberkuloseinfektion auf verschiedenen Wegen eine sehr hohe Empfänglichkeit besitzen. Dem entspricht nun, wie wir aus den englischen Berichten sehen, die leichte Infizierbarkeit dieser Tierart vom Verdauungskanal aus. Die bei Verfütterung wirksamen Dosen liegen wahrscheinlich noch wesentlich tiefer als die seitens der Kommission angegebenen, leider sind kleinste Dosen an einer größeren Zahl von Affen nicht geprüft worden.

Aus den Ergebnissen meiner Untersuchungen möchte ich im folgenden einige Tatsachen herausheben, die mir für die Beurteilung der *Infektionsbedingungen beim Menschen* wesentlich zu sein scheinen.

Ich glaube nachgewiesen zu haben, daß die — wenigstens in Deutschland — allgemein verbreitete Anschauung, die Infektion per os gelinge im Tierexperiment nur mit großen Bacillenmengen, unrichtig ist; mindestens für das Meerschweinchen trifft sie nicht zu. *Damit wird auch der Behauptung der Boden entzogen, die Infektion des Menschen von der Mundhöhle bzw. vom Darm aus sei deswegen von geringer Bedeutung, weil nach den Erfahrungen des Tierexperiments, im besonderen nach den bisher vorliegenden Versuchen am Meerschweinchen kleine Bacillenmengen wirkungslos seien.*

In meinen Versuchen haben sich z. T. Dosen von $^1/_{200\,000}$—$^1/_{10\,000\,000}$ mg bei conjunctivaler bzw. oraler Verimpfung noch als wirksam erwiesen, d. h. 500—10 Bacillen. Diese Bacillendosis nähert sich beträchtlich derjenigen kleinsten Dosis, welche auf dem Wege der *Inhalation in die Lungen* nach *Findel* und *Reichenbach* eine Tuberkulose zu erzeugen imstande ist. Wenn die Wirkung in meinen Versuchen höchst unregelmäßig war, während in Inhalationsversuchen mit dem Buchnerspray die Infektion auch durch kleinste Mengen mit verblüffender Sicherheit erreicht wurde, so liegt das zum Teil sicher daran, daß meine Versuche mit oraler, conjunctivaler und — bis zu einem gewissen Grade — auch die mit nasaler Infektion *den natürlichen Bedingungen der Kontaktinfektion* entsprechen, die Inhalationsexperimente mit dem Buchnerspray aber eine *starke Übertreibung der natürlichen Verhältnisse* darstellen. Werden Inhalationsexperimente den natürlichen Infektionsverhältnissen beim Menschen angepaßt [z. B. Versuche, Meerschweinchen durch bacillenverstreuende

Phthisiker zu infizieren von *Heymann*, *Chaussé*, *Hippke*[1])], so fallen sie ebenfalls unregelmäßig aus. Dabei sind die in solchen Versuchen erzielten positiven Resultate teilweise sicher durch Kontaktinfektion und nicht durch primäre Lungeninfektion bedingt, besonders gilt dies von den Versuchen von *Hippke*. Auf die für die Beurteilung solcher Experimente geltenden Gesichtspunkte hat *Neufeld* erst kürzlich hingewiesen.

Die grundlegende Bedeutung der Inhalationsexperimente *Findels* liegt in dem *Nachweis der außerordentlich hohen Empfänglichkeit der Lungen des Meerschweinchens eingeatmeten Tuberkelbacillen gegenüber.* Ich zweifle nicht, daß diese Empfänglichkeit höher ist als diejenige des Nasenrachenraums oder der Darmschleimhaut, *aber von einer „tausendfachen" oder gar „millionenfachen" Überlegenheit der Inhalationsinfektion gegenüber der Fütterungsinfektion kann nach meiner Überzeugung keine Rede sein.* Die Resistenz des Menschen der Tuberkuloseinfektion gegenüber unterliegt sicher großen Schwankungen. Wir sind aber nach allen epidemiologischen, klinischen und pathologisch-anatomischen Erfahrungen zur Annahme berechtigt, daß die *Widerstandsfähigkeit des Kindes wenigstens in den ersten Lebensjahren derjenigen des Meerschweinchens fast gleichkommt* und es spricht nichts dagegen, wenn wir aus den vorliegenden Untersuchungen an Meerschweinchen den Schluß ziehen, daß *auch beim Kinde kleine Bacillenmengen von der Mundhöhle, der Bindehaut und der Nasenschleimhaut wie auch vom Darm aus zur Infektion führen* können. Dann müssen aber solche Kontakt- und Nahrungsmittelinfektionen im kindlichen Alter *sehr häufig* sein.

Gelegenheit zur Infektion dieser Art ist außerordentlich oft gegeben. Hände berühren einerseits Gegenstände, die mit feuchten oder angetrockneten Sputumresten von Phthisikern verunreinigt sind (Betten, Kleidung, Fußboden usw.), andererseits den Mund, die Augen, die Nasenöffnungen. Bacillenhaltiger Staub, bacillenhaltige Tröpfchen setzen sich in der Umgebung des Kranken überall ab, gelangen auf Augen, Nase und Mund, wo sie teils durch die Finger direkt in die Schleimhäute eingerieben, teils mit der Nahrung aufgenommen und in den Darm weitergeführt werden. Der Phthisiker verstreut aber seine Bacillen auch auf die Nahrungsmittel und schafft hierdurch stets neue Infektionsquellen. Endlich kommt noch die Aufnahme tuberkelbacillenhaltiger Kuhmilch und ihrer roh genossenen Produkte (Sahne, Butter) in Frage. Wenn der letztere Infektionsmodus z. B. in Deutschland praktisch nur eine geringe Rolle spielt, so liegt das an der guten hygienischen Kontrolle der Milchversorgung, *keinesfalls an der Ungefährlichkeit der intestinalen Infektion.* Dort, wo die hygienische Überwachung der Milchversorgung mangelhaft ist, wie in manchen Gegenden Englands und in Schottland, sehen wir Infektionen durch den Typus bovinus

[1]) Literatur bei *Hippke*.

bedingt sogar sehr häufig auftreten, ja stellenweise als *wichtigste Infektion mit Tuberkelbacillen im Kindesalter überhaupt.* Die Berichte von *Stanley Griffith*, *Hobday*, *Fraser*, *Mitchell* u. a. reden eine so eindringliche Sprache, daß hier jeder Kommentar überflüssig erscheint.

Die Widerstandsfähigkeit des *Erwachsenen* der Tuberkuloseinfektion gegenüber ist nach allen Erfahrungen eine wesentlich größere als die des Kindes (einzelne Individuen bilden eine Ausnahme). Wenn wir dies bedenken und die ohne Zweifel geringere Gelegenheit Erwachsener, sich durch Nahrungsmittel oder Kontakt zu infizieren, ferner die tierexperimentellen Beobachtungen würdigen, welche eine deutlich höhere Resistenz älterer Tiere gegen die Fütterungsinfektion durchweg erkennen lassen, so dürfen wir wohl annehmen, daß unter den erfolgreichen Infektionen solche von der Mundhöhle, der Bindehaut und der Nasenhöhle wie auch vom Darm aus *beim Erwachsenen eine wesentlich geringere Rolle spielen als beim Kind.* Allerdings entzieht sich der Umfang solcher Infektionen im reiferen Alter, wie auch vor allem die Bedeutung kindlicher Kontaktinfektionen für die späteren Infektionen des Erwachsenen bis heute noch fast ganz unserer Beurteilung.

Wenn ich im folgenden den Schwerpunkt auf die an *Kindern* vorliegenden Erfahrungen lege, so geschieht dies in erster Linie deswegen, weil wir über die Häufigkeit bestimmter Infektionswege nur aus der Feststellung des Typus der *Erstinfektionen* eine Vorstellung gewinnen können.

Schon *v. Behring* hat auf die Ähnlichkeit des Krankheitsbildes seiner per os infizierten Meerschweinchen mit der Halsdrüsentuberkulose des Kindes hingewiesen, und allen späteren Beobachtern der „Fütterungsinfektion“ ist diese Ähnlichkeit aufgefallen.

Leider sind die *Statistiken* über die Häufigkeit der Halsdrüsentuberkulose, soweit solche überhaupt vorhanden sind, mit großen Mängeln behaftet. Der Arzt kann oft nicht entscheiden, ob eine Drüsenschwellung tuberkulöser Natur ist oder nicht, höchstens der Chirurg, aber dieser sieht nur die schweren, zur Operation kommenden Fälle. *Volland*, der sich um die Aufklärung der Schmutz- und Schmierinfektion und ihren Zusammenhang mit den Drüsenschwellungen des Halses sehr verdient gemacht hat, fand bei ca. 90% von 2000 Kindern geschwollene Halsdrüsen, seine Statistik umfaßt aber offenbar neben tuberkulösen noch zahlreiche Affektionen anderer Ätiologie. Die Angaben der Anatomen sind natürlich gleichfalls sehr ungenau, da sie nur aus den zur Zeit der Sektion noch vorhandenen spezifischen Veränderungen in den Drüsen auf stattgehabte Tuberkuloseinfektion schließen können, die Drüsentuberkulose aber bekanntlich oft zurückgeht, ohne spezifische Veränderungen — mindestens ohne makroskopisch erkennbare — zu hinterlassen.

Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß *durch Tuberkulose bedingte Halsdrüsenerkrankungen bei Kindern sehr häufig* vorkommen. Da diese meist einen ausgesprochen descendierenden Charakter haben, muß es sich in der Mehrzahl der Fälle um die Folgen *primärer*, von der Haut und den Schleimhäuten des Kopfes ausgehender Infektionen handeln. Nach *Most*, der 47 Fälle von Halsdrüsentuberkulose genau untersuchte, beziehen sich $^1/_3$ der Fälle (hauptsächlich Drüsen unter dem Kiefer erkrankt) auf Infektionen, die von der Vorderfläche des Halses und des Kopfes ausgehen, $^2/_3$ der Fälle (fortgeschrittene Erkrankung der oberen tiefen Cervicaldrüsen) auf Infektionen von der Rachenschleimhaut, vor allem vom lymphatischen Rachenring aus.

In erster Linie kommen als Eintrittspforte wohl die *Gaumenmandeln* in Betracht. Nach *Fraser* soll die zur kindlichen „lymphogenen" Tuberkulose führende Infektion sogar in 80% der Fälle von den Tonsillen ausgehen.

Wir dürfen allerdings nicht unbeachtet lassen, daß von den Mandeln und vom Nasenrachenraum ausgehende Infektionen *nur zum Teil* durch Kontakt bzw. Nahrungsmittel verursacht werden. Auch *Einatmung* von Bacillen in Staub oder Tröpfchen erzeugt, wie wir aus dem Tierexperiment wissen, unter gewissen Bedingungen Halsdrüsentuberkulose. Wie weit der eine, wie weit der andere Faktor eine Rolle spielt, läßt sich auch nicht annähernd bestimmen. Daß aber der Anteil der Kontakt- und Nahrungsmittelinfektionen relativ sehr bedeutend ist, dafür spricht auch der häufige Befund von bovinen Bacillen in erkrankten Halsdrüsen. Nach einer Statistik von *Kossel* waren 40% einer großen Zahl von Fällen auf bovine Infektion zurückzuführen. Neuere Statistiken, z. B. die von *Moellers* und von *Griffith*, ergaben ähnlich hohe Prozentzahlen. In diesen Fällen kann nur eine *primäre* orale Infektion in Frage kommen, denn Bacillen des Typus bovinus werden wohl kaum anders als mit der Nahrung in den Körper aufgenommen.

Der Tatsache der überragenden Bedeutung der Infektion von den Tonsillen und dem Nasenrachenraum aus unter den durch Kontakt und Nahrungsmittel zustande kommenden Infektionen und den durch sie verursachten Halsdrüsenaffektionen, ist nun in den pathologisch-anatomischen Untersuchungen, welche sich mit der ersten Ansiedlung des Tuberkelbacillus im kindlichen Körper beschäftigen, selten gebührend Rechnung getragen worden, vielleicht aus dem erwähnten Gesichtspunkt heraus, daß der Befund der Halsdrüsentuberkulose die Frage, ob Kontakt- oder Inhalationsinfektion vorliegt, in der Regel nicht beantworten kann, z. T. aber wohl auf Grund der irrigen Anschauung, daß bei der Kontakt- und Deglutitionsinfektion *immer auch die Mesenterialdrüsen erkranken* müßten. So hat man das Augenmerk hauptsächlich auf den Darm und die Mesenterialdrüsen gerichtet.

Es würde zu weit führen, auf die zahlreichen und z. T. sehr exakten Untersuchungen über die erste Lokalisation der Tuberkulose beim Kinde näher einzugehen. Die wichtigsten Untersuchungen dieser Art sind in zwei Arbeiten von *Beitzke* aus den Jahren 1910 und 1923 aufgeführt und kritisch beleuchtet worden. *Beitzke* selbst, der übrigens auch die Halsdrüsen in den Bereich seiner Untersuchungen mit einbezieht, glaubt bei Kindern etwa in 16—20% der Fälle eine primäre Intestinaltuberkulose annehmen zu müssen. *Lubarsch* fand unter 315 Kindertuberkulosen 138 Fälle, in denen eine Fütterungstuberkulose ausgeschlossen werden konnte = 43,8% und 72 Fälle mit *sicherer Fütterungstuberkulose* = 22,8%, während in 105 Fällen eine Entscheidung nicht möglich war. Andere Untersucher sind zu wesentlich geringeren Werten gekommen. Die Verschiedenheit der Resultate erklärt sich z. T. aus der Untersuchungsmethodik, z. T. ist sie aber auch in Verschiedenheiten des Vorkommens der Nahrungsmittelinfektionen bei den verschiedenen zur Untersuchung verwerteten Bevölkerungsgruppen und in noch anderen Momenten begründet.

Mit Recht betont *Beitzke* den bedingten Wert pathologisch-anatomischer Befunde, wo es sich um die Feststellung der Eingangspforte handelt. Auch *Lubarsch* weist darauf hin, daß die vom Anatomen für primäre Intestinaltuberkulose gefundenen Werte nur *Minimalwerte* sein können. Dem, was *Lubarsch* über das Vorkommen lymphoider Latenz und über die häufige gleichzeitige Infektion von verschiedenen Eintrittspforten aus sagt, muß ich durchaus beitreten.

Die Untersuchungen über den primären Lungenherd beim Kinde von *E.* und *H. Albrecht*, von *Ghon*, *Ghon* und *Pototschnig*, *Hedrén*, *Puhl* u. a., scheinen die überragende Bedeutung *aerogener* Infektionen darzutun. Von den genannten Autoren wurden auffallend selten Primärherde in Schleimhäuten und Lymphdrüsen des Verdauungstraktus festgestellt, nur von *Max Lange* in 26,8% seiner Fälle.

Es ist aber schon darauf hingewiesen worden, daß bei Tieren, im besonderen auch beim Meerschweinchen, Lungen und Bronchialdrüsen eine ausgesprochene Neigung haben, nach Invasion von Tuberkelbacillen manifest zu erkranken, im Gegensatz zu den Schleimhäuten und bis zu einem gewissen Grade wohl auch den Lymphdrüsen des Verdauungstraktus. Kleinste Bacillenmengen, in die Lunge des Meerschweinchens inhaliert, erzeugen dort in der Regel einen Primäraffekt und typischen primären Komplex, dagegen können sogar hunderttausendmal größere Bacillenmengen die Schleimhäute des Kopfes und des Darms durchwandern, ohne eine Spur ihres Durchtritts zu hinterlassen. In meinen Versuchen wurde bei Kontaktinfektion mit Bacillenmengen bis zu $^1/_{10}$ mg — von unspezifischen Veränderungen an den Eintrittspforten in 4 Fällen abgesehen — *kein einziges Mal ein typischer Primäraffekt* beobachtet.

Ghon und *Pototschnig* meinen, es müßten sich *analoge Veränderungen wie beim primären Lungenherd in Fällen mit anderer Eingangspforte eben dort finden.* Sie leugnen zwar die Möglichkeit einer Infektion ohne Primäraffekt nicht, halten dieselbe aber nicht für häufig. Ähnliche Anschauungen werden von *v. Baumgarten* und seinen Schülern, von *F. Hamburger*, *Chaussé* u. a. vertreten. Nach meinen Untersuchungen muß ich diese Ansicht der genannten Autoren für irrig halten.

Auch *für den Menschen* ist ja wiederholt die Tatsache einer primären Drüsentuberkulose ohne Primäraffekt des zugehörigen Schleimhautgebietes nachgewiesen worden. (Literatur bei *Beitzke*, vgl. auch *M. Lange.*) Solche Beobachtungen behalten neben Befunden *entgegengesetzten* Inhalts, wie sie u. a. kürzlich *Ghon* und *Winternitz* mitgeteilt haben, ihre volle Gültigkeit.

Auch die Annahme, daß die regionären Lymphdrüsen nach Infektion ihres Quellgebiets unter allen Umständen erkranken müssen, ist nach den Untersuchungen *Bartels* über die lymphoide Latenz und nach meinen eigenen, den Verhältnissen bei der natürlichen Infektion des Menschen sich annähernden Beobachtungen mit Verimpfung kleinster Bacillenmengen wohl kaum aufrecht zu halten. Die Annahme der Gültigkeit des *Cornet*schen Lokalisationsgesetzes für die orale usw. Infektion stützt sich auf Versuche mit großen — meist enorm großen — Bacillenmengen. Aber zugegeben, daß die Frage noch nicht spruchreif ist, so ist doch zum mindesten sehr zweifelhaft, ob *aus dem Fehlen spezifischer Veränderungen* in Hals- und Mesenterialdrüsen der *Schluß gezogen* werden darf, *daß das zugehörige Schleimhautgebiet als Eintrittspforte für die Tuberkuloseinfektion nicht in Betracht kommt.*

Die pathologisch-anatomischen Beobachtungen von *Ghon*, *Hedrén* u. a. können also meine auf das Tierexperiment und epidemiologische Erwägungen gestützte Behauptung des häufigen Vorkommens der Kontaktinfektion beim Kinde nicht widerlegen.

Meine Versuche haben nun weiter ergeben, daß auch nach Verimpfung kleiner Bacillenmengen per os gar nicht selten schon wenige Tage nach der Infektion Tuberkelbacillen in der Milz durch den Tierversuch nachzuweisen sind (Verimpfung von $^1/_{1000}$ mg nach 3 und 5 Tagen von $^1/_{100000}$ mg nach 3 Tagen!). Diese Befunde zeigen in Ergänzung und Bestätigung derjenigen von *Kovacs*, *Orth* und *Rabinowitsch*, daß manchmal sehr schnell nach der oralen Infektion eine Bacillämie eintritt. Wenn dies der Fall ist, muß auch die Möglichkeit der Ansiedlung einzelner Bacillen in den *Lungen* kurze Zeit nach der Deglutitionsinfektion zugegeben werden. Es *kann* also eine Lungentuberkulose *schon sehr früh* auf *lymphohämatogenem* Wege entstehen und aus den oben dargelegten Gründen zuweilen wohl *als einzige Manifestation der Tuberkulose* im Körper. Damit ist aber keineswegs gesagt, daß ein solcher

Infektionsmodus beim Menschen häufiger vorkommt, geschweige denn, daß er die Regel bildet. Die Erfahrungen des Inhalationsexperiments bei Tieren, im besonderen Meerschweinchen, welche eine ungewöhnlich hohe Empfänglichkeit der Lunge für die aerogene Infektion beweisen, die grundlegenden Beobachtungen von *Ghon* u. a. über den primären Lungenherd beim Menschen, das häufige isolierte Vorkommen des Primäraffekts in den Lungen, endlich der seltene Befund von bovinen Bacillen in Lungen und Bronchialdrüsen gegenüber dem häufigen Befund von Perlsuchtbacillen in den Drüsen des Verdauungstraktus sprechen aufs deutlichste dafür, daß der *primäre Lungenherd auf aerogene Infektion* zurückzuführen ist, und daß *dieser Infektionsmodus schon beim Kinde eine hervorragende Rolle* spielt.

Ich gehe absichtlich nicht näher auf die Frage ein, welche Infektionsart beim Menschen die häufigere ist, die durch Kontakt bzw. Nahrungsmittel oder die durch Einatmung der Erreger vermittelte. Wahrscheinlich kommt die letztere Art häufiger vor und sie beansprucht noch deswegen ganz besondere Aufmerksamkeit, weil die *primäre Lungeninfektion* ein *sehr gefährlicher Infektionsmodus* ist. Darum verdienen doch auch die *zahlreichen Kontaktinfektionen*, welche in der Regel eine leichtere Erkrankung zur Folge haben, *vollste Beachtung*, sei es, daß sie für sich oder vergesellschaftet mit aerogener Infektion, primär oder als Superinfektionen den Menschen angreifen. Bei der Bekämpfung der Tuberkulose werden wir auch den mannigfachen Veranlassungen zu Kontaktinfektionen von der Mundhöhle, der Bindehaut und der Nase aus nachgehen und mit allen uns zur Verfügung stehenden Mitteln versuchen müssen, diese Infektionswege zu verschließen.

Die Bedeutung der Kontaktinfektionen ist in früherer Zeit vielfach *überschätzt* worden, *heute ist das Gegenteil der Fall.*

Schlußsätze.

1. Nach meinen Untersuchungen trifft die weitverbreitete Anschauung, daß Tiere vom Verdauungstraktus aus nur durch sehr große Mengen von Tuberkelbacillen zu infizieren sind, nicht zu. Die *Infektion von Meerschweinchen* ist mir jedenfalls sowohl *von der Mundhöhle wie von der Nasenhöhle und der Augenbindehaut aus noch mit sehr kleinen Bacillenmengen* ($^1/_{100\,000}$—$^1/_{10\,000\,000}$ mg) gelungen. Nach Verimpfung kleiner Bacillenmengen tritt die Infektion nur bei einem Teil der Tiere ein.

2. Es spricht nichts gegen die Annahme, daß beim Menschen ähnliche Verhältnisse vorliegen wie beim Meerschweinchen und daß zum mindesten *beim Kinde Kontakt- und Nahrungsmittelinfektionen sehr häufig* vorkommen.

3. Unter Bedingungen des Experiments, die der natürlichen Infektion des Menschen entsprechen, verlaufen derartige Infektionen beim

Meerschweinchen *in der Regel, ohne einen Primäraffekt an der Eintrittsstelle des Virus zu setzen.* Auch als primäre Tuberkulose erkennbare Veränderungen der regionären Lymphdrüsen fehlen unter Umständen.

4. Wenn auch in dieser Hinsicht, was ich annehmen möchte, die Dinge beim Menschen ähnlich liegen, können *pathologisch-anatomische Erfahrungen,* im besonderen solche über die erste Lokalisation der Tuberkulose im kindlichen Organismus für die Frage der Häufigkeit von Nahrungsmittel- und Kontaktinfektionen *nur mit großer Vorsicht* verwertet werden.

Literaturverzeichnis.

Alexander, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **60**, 467. 1908. — *Bartel,* „Die Infektionswege." Klin. Jahrb. **14**, 337. 1905. — *v. Baumgarten,* Berlin. klin. Wochenschr. Nr. 42. 1905. — *v. Behring,* Tuberculosis **6**, 423, 1907 und Beitr. z. exp. Therapie H. 8. 1904. — *Bessau,* Berlin. klin. Wochenschr. 1916, S. 801. — *Beitzke,* Lubarsch-Ostertag Ergebn. **14**, 169, 1910 und Zeitschr. f. Tuberkul. **37**, 401. 1923. — *Boecker,* Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **101**, 1. 1923. — *Calmette,* L'infection bacillaire et la Tuberculose, Paris, Masson 1922 und Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **1**, 310. 1913. — *Calmette* und *Grysez,* Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 24. XI. 1923. — *Calmette* und *Guérin,* Annales de l'Inst. Pasteur **21**, 525. 1907. — *Calmette, Guérin* und *Breton,* ebenda **21**, 401. 1907. — *Chaussé,* Bull. de l'Inst. Pasteur Revue **15**, 65. 1917. — *Cornet,* „Die Tuberkulose", Wien 1907, und „Die Skrofulose". Wien und Leipzig 1912. — *Dammann* und *Muessemeier,* Untersuchungen über die Beziehung zwischen der Tuberkulose des Menschen und der Tiere. Hannover 1905. — *Ficker,* Arch. f. Hyg. **52**, 179. 1905 und **53**, 50. 1905. — *Findel,* Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **57**, 104. 1907. — *Findlay,* Zeitschr. f. Kinderheilk. **7**, 503. 1913. — *Flügge,* Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **97**, 539. 1923. — *Fraenkel* und *Baumann,* Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **54**, 247. 1906. — *Fraser,* Brit. med. journ. 1922, Nr. 3227, S. 858. — *Stanley Griffith,* The Lancet **203**, Nr. 18, S. 929. 1922 und Vortrag auf der National Milk Conference, London 1922. — *Gebhardt,* Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **119**, 127. 1890. — *Ghon* und *Winternitz,* Zeitschr. f. Tuberkul. **39**, 401. 1924. — *F. Hamburger,* Die Tuberkulose des Kindesalters. Leipzig und Wien 1912 und Brauers Beiträge **50**, 162. 1922. — *Hara,* v. Baumgartens Arb. a. d. Geb. d. pathol. Anat. u. Bakteriol. a. d. pathol. Inst. Tübingen **7**, 436. 1911. — *Hippke,* Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **93**, 122. 1921. — *Hobday,* Journ. of trop. med. a. hyg. **24**, 241. 1921. — *Jurgelunas,* Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **71**, 307. 1912. — *Robert Koch,* Mitt. a. d. Kais. Gesundheitsamt **2**, 79. 1884. — *Koch, J.,* und *Baumgarten,* Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **97**, 477 u. 514. 1923. — *Koch, J.,* und *Moellers,* Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 904. — *Kossel,* Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 740. — *Kossel, Weber* und *Heuß,* Tub.-Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt H. 3, 1905. — *Kovacs,* Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **40**, 281. 1907. — *Laffert,* Arb. a. d. Inst. f. Infektionskrankh. Bern H. 1, S. 92. 1908. — *Lange, M.,* Zeitschr. f. Tuberkul. **38**, 167 u. 263. 1923. — *Lubarsch,* Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. **15**, 35, 141, 175. 1918. — *Mitchell,* Brit. med. journ. **1**, 125. 1914. — *Moellers* und *Oehler,* Veröff. Koch-Stift. **2**, H. 1. S. 45. 1916. — *Moellers,* Veröff. Koch-Stift. H. 11/12. 1916. — *Oehlecker,* Tub.-Arb. a. d. Reichsgesundheitsamt H. 6, S. 88. 1907. — *Orth,* Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **76**, 217, 1879 und

Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wiss. vom 30. VII. 1908, S. 871. — *Orth* und *Rabinowitsch*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **194** (Beiheft), S. 305. 1908. — *Paul*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **40**, 468. 1902. — *Preyss*, Zeitschr. f. Tuberkul. **6**, 221. 1904. — *Pfeiffer* und *Friedberger*, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, S. 1577. — *Puhl*, Brauers Beitr. **52**, 116. 1922. — *Rabinowitsch, L.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **190** (Beiheft), 196. 1907. — *Reichenbach*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **60**, 446. 1908. — *Reichenbach* und *Bock*, ebenda S. 541. 1908. — *Roemer, P.*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **32**, 295. 1899. — *Roemer, P. H.*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **22**, 265. 1912 und Handb. d. Tuberkul. Brauer, Schroeder, Blumenfeld **1**, 247. 1914. — *Roemer, P. H.*, und *Joseph*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **17**, 357. 1910. — *Rothe*, Veröff. Koch-Stift. H. 4. 1913. — *Royal Commission*, Second Interim Report of the R. C. Part. I Report u. Part. II Appendix S. 4. 1907. — *Selter*, Veröff. Koch-Stift. H. 11/12, S. 86. 1916. — *Uffenheimer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1906, S. 1851 und Arch. f. Hyg. **55**, 1. 1906. — *Weber*, Tub. Arb. a. d. Reichsgesundheitsamt H. 6, S. 1. 1907. — *Weber* und *Taute*, Tub. Arb. a. d. Reichsgesundheitsamt H. 6. 1907. — *Weber* und *Titze*, ebenda H. 10, S. 146. 1910. — *Weichselbaum*, Ref. d. 6. intern. Tub.-Konf. in Wien 1907. — *Weleminsky*, Berlin. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 37.

(Aus der Seuchenabteilung des Instituts „Robert Koch“ in Berlin. — Abt.-Leiter: Prof. Dr. *A. Schnabel.*)

Die Beziehungen zwischen der Überempfindlichkeit der Bakterien und derjenigen bei höherstehenden Organismen.

Von

I. Hayaishi, Kyoto (Japan).

Die experimentelle Prüfung des Zusammenhanges zwischen der Überempfindlichkeit bei Bakterien und den analogen Erscheinungen bei höheren Organismen kann von der Feststellung ausgehen, daß es sich nach den bisher vorliegenden Befunden bei Bakterien um allergische Reaktionen unter dem Einfluß primär wirksamer Substanzen wie Chinaalkaloide, Metallsalze usw. handelt. Zwar hat *F. Arloing* vor kurzem über „anaphylaktische“ Erscheinungen bei Bakterien berichtet, die nach vorausgegangener Züchtung in einer serumhaltigen Bouillon auf Serumzusatz in einer eigenartigen, von den Kontrollen stark abweichenden Weise reagierten; aber diese Befunde erscheinen durch ihre geringe Ausdehnung und den nicht erbrachten Nachweis der Spezifität noch nicht dazu geeignet, als allergische Phänomene gegen primär unwirksame Substanzen (Serum) zu gelten. Auch wäre noch zu untersuchen, inwieweit eine als primär unwirksam angesehene Substanz, wie z. B. Serum, es tatsächlich ist. Denn während derartige Stoffe in bezug auf das Säugetier durch ihre „Blutfremdheit“ (*Abderhalden*) imstande sind, nicht unerhebliche Störungen im Stoffwechsel hervorzurufen, besitzen sie für Bakterien durch ihren Gehalt an agglutinierenden oder ähnlichen Substanzen (Normalantikörper) die Eigenschaft als primär wirksame (*H. Braun, Schnabel, Jungeblut*). Daß diese Antikörper bei Bakterien ein allergisches Verhalten hervorzurufen vermögen, beweisen die Befunde über experimentell erzielte Festigkeit gegen Agglutinine, Bactericidine usw. (*H. Braun, Jungeblut* u. a.).

Unter den primär wirksamen Substanzen, die für Mensch und Tier als „Allergene“, d. h. als Stoffe, die befähigt sind, eine spezifisch veränderte Reaktivität herbeizuführen, in Betracht kommen, können zwei Gruppen unterschieden werden. Zu der einen gehören „nicht antigene“, d. h. ohne nachweisbare Antikörperbildung wirkende, zum Teil chemisch definierte Substanzen, wie Morphium, Arsen, Jod, Brom und andere. Zur zweiten können z. B. jene kolloidalen Sekretionsprodukte

der Bakterien gezählt werden, die man als Toxine bezeichnet, und die die Eigenschaft haben, die Bildung spezifischer Antikörper, der Antitoxine, zu bewirken und mit letzteren zu reagieren. Die Allergie gegen die Repräsentanten beider Gruppen äußert sich entweder als Unter- bzw. Überempfindlichkeit oder aber als Überempfindlichkeit. Daß Menschen durch Vorbehandlung mit verschiedenen Giften gegen letztere hypersensibel werden können, haben einzelne Erfahrungen gelehrt; es sei in dieser Hinsicht auf die abnorm gesteigerten Reaktionen nach wiederholten Salvarsaninjektionen (*Meirowsky*, *Wechselmann* u. a.), nach wiederholter Verabreichung von Chinin (*Cabrera*, *Pereira*), Sublimat, Strychnin usw. hingewiesen.

Die Überempfindlichkeit gegen Bakterientoxine bildet schon den Übergang zu der echten Anaphylaxie, d. h. zur Allergie gegen ein spezifisches Eiweiß, bei welcher die Symptomatologie fast immer die gleiche und von der Natur des Antigens gar nicht, wohl aber von der Tierspezies abhängig ist. Auch ist diese Überempfindlichkeit passiv übertragbar. Im Gegensatz dazu reagieren die toxinüberempfindlichen Tiere mit Erscheinungen, wie sie dem jeweilig beim nicht vorbehandelten Tier angewandten Toxin entsprechen; auch ist die Toxinüberempfindlichkeit passiv nicht übertragbar.

Zwei Kennzeichen, nämlich die rein quantitative Steigerung der Reaktivität der beeinflußten Zellen und die celluläre Genese der Hypersensibilität gegen Toxine kommen auch der Erscheinung der Überempfindlichkeit bei Bakterien zu.

Unsere Fragestellung, die auf eine experimentelle Prüfung des Zusammenhanges der Überempfindlichkeit bei Bakterien mit jener des tierischen Organismus hinausläuft, entspringt folgender Überlegung: Die zahlreichen negativen Resultate, die bei Versuchen, den tierischen Organismus gegen primär wirksame, chemisch definierte Substanzen überempfindlich zu machen, beweisen noch nicht, daß eine derartige allergische Umstimmung tatsächlich nicht eintritt. Es wäre ja möglich, daß verschiedene Zellterritorien unter dem Einfluß der Vorbehandlung eine Allergie erlangen, die aber bei der üblichen Prüfung nicht zum Ausdruck gelangt. Bekanntlich besteht diese Prüfung in der Feststellung, ob sich klinisch Erscheinungen von abnorm gesteigerter Reaktivität einstellen. Es lag daher nahe, durch eine entsprechende Versuchsanordnung die Prüfung auf veränderte Reaktivität in die verschiedenen Organe zu verlegen, analog, wie das bei der Anaphylaxie an Organen mit contractilen Zellelementen, wie Darm oder Uterus seit langem gehandhabt wird. Die Prüfung am überlebenden Darm bzw. Uterus kam für unseren Versuchsplan nicht in Betracht; denn — abgesehen von der allzu großen Empfindlichkeit dieser Organe — wäre es nicht möglich gewesen, die anderen, vielleicht wichtigeren Organe unter

gleichen Versuchsbedingungen auf ihr Verhalten zu prüfen. Es mußte daher auf ein Verfahren zurückgegriffen werden, welches gestatten könnte, die Hauptorgane wie Gehirn, Leber, Lunge, Nieren usw. im Reagensglas zu untersuchen. Auch mußte darauf Bedacht genommen werden, dasselbe Verfahren der Prüfung des Verhaltens von beeinflußten Bakterien zugänglich zu machen. Das von *Schnabel* bereits zur Feststellung der Überempfindlichkeit vorbehandelter Bakterien angewandte Methylenblauverfahren schien diesen Anforderungen zu entsprechen.

Über den ursprünglichen Versuchsplan hinaus wurden gegen Eiweiß anaphylaktisch gemachte Tiere in derselben Weise wie die mit primär wirksamen Substanzen präparierten untersucht, um Anhaltspunkte darüber zu gewinnen, wie sich Zellen von sicher überempfindlich gemachten Tieren bei dieser Versuchsanordnung verhalten. Im Hinblick auf die heute gut begründete celluläre Theorie des anaphylaktischen Schocks (*Doerr*) durfte erhofft werden, daß die Zellreizung bzw. Zellschädigung beim anaphylaktischen Tier durch dieses Verfahren festgestellt werden könnte, dies um so mehr, als zuletzt *Abderhalden* und *Werthammer* bei reinjizierten, aktiv sensibilisierten Tieren eine Abnahme des Gewebsgaswechsels konstatieren konnten. Da die Methylenblaureduktion durch frisches Organgewebe als Atmungserscheinung aufgefaßt werden darf, konnte auf diese Weise das Verfahren die Probe aufs Exempel bestehen.

Die Technik der Versuche lehnte sich im allgemeinen an die von *Schnabel* bei der Prüfung der Überempfindlichkeit von Bakterien angewandte an. In orientierenden Vorversuchen sollte zunächst festgestellt werden, wie groß der Einfluß des Alters auf das Reduktionsvermögen der Organe von unter sonst gleichen Lebensbedingungen gehaltenen Tieren ist. Als Versuchstiere wurden zuerst Meerschweinchen gebraucht. Die Tiere wurden entweder durch Nackenschlag oder durch Entbluten (evtl. durch Herzpunktion) getötet. Die Entnahme der Organe wurde unter Beachtung aller Sterilitätsmaßnahmen durchgeführt. Für die Herausnahme des Gehirns wurde die von *Doerr* und *Schnabel* bei der Übertragung des experimentellen Meerschweinchenfleckfiebers geübte Technik angewandt. Nach Entfernung der Kopfhaare mittels einer Schere oder eines Enthaarungsmittels wurde dem in Bauchlage aufgespannten Tier die Haut über die Schädeldecke mittels einer ausgeglühten Schere in der Medianlinie gespalten und nach beiden Seiten abpräpariert, hierauf das Schädeldach mit der nochmals ausgeglühten Schere vom Foramen occipitale ausgehend abgetragen und das Gehirn (mit oder ohne Kleinhirn) mit einem sterilen Spatel in eine sterile Glasschale gebracht. Nach Umdrehen des Tieres und Aufspannen in Rückenlage wird die Haut abgetragen und in je eine Glasschale beide Lungen, das Herz, die Leber und die Nieren gelegt.

Vor Verreibung der Organe wurden dieselben zwecks Einhaltung gleichmäßiger Versuchsbedingungen steril abgewogen. Als Emulsionsflüssigkeit diente entweder Ringer- oder physiologische Kochsalzlösung, und zwar im Verhältnis von 1 Gewichtsteil Organ zu 5 bzw. 10 Gewichtsteilen Emulsionsflüssigkeit, so daß 10proz. bzw. 20proz. Organverreibungen resultierten. Die Verreibung der Organe erfolgte in sterilen Porzellanschalen, eventuell nach vorausgegangener Zerkleinerung mittels einer sterilen Schere.

Da sich bekanntlich die Methylenblaureduktion durch Bakterien und Zellen unter sonst gleichen Bedingungen als Funktion der Zellmenge und der Beobachtungsdauer darstellt, wurden zwecks vergleichender Prüfung von den verschiedenen Organaufschwemmungen fallende Mengen, meistens 1 ccm, 0,8 ccm, 0,6 ccm, 0,4 ccm und 0,2 ccm in sterile Röhrchen von 0,6—0,8 cm Durchmesser abgefüllt und mit der Emulsionsflüssigkeit, d. h. mit Ringer- bzw. NaCl-Lösung auf ein Gesamtvolumen von 1 ccm ergänzt. Von einer Methylenblaustammlösung (1 g Methylenblau + 20 g Alkohol abs. + 29 g dest. Wasser) wurde 1 ccm zu 49 ccm physiologischer Kochsalzlösung zugesetzt, und von dieser, jedesmal frisch hergestellten, verdünnten Methylenblaulösung wurde 1 Tropfen pro 1 ccm Organverreibung hinzugefügt. Unter Vermeidung von stärkerem Schütteln wurde durch leichtes Schwenken die Methylenblaulösung verteilt, hierauf jedes Röhrchen mit 1 ccm sterilen Paraffinöls überschichtet und in den Brutschrank gestellt. Nach verschiedenen Zeiten, und zwar nach 30, 60, 90, 120 Minuten, evtl. 3 und 24 Stunden wurde der Stand der Entfärbung beobachtet und vermerkt. Die Ablesung erfolgte ohne Herausnahme der Versuchsröhrchen aus dem Brutschrank von außen, um nicht durch den plötzlichen Temperaturwechsel die Entfärbung zu beeinträchtigen. Zu diesem Zwecke wurden im Brutschrank elektrische Birnen angebracht, die während der Beobachtung eingeschaltet wurden.

Zur Festhaltung der einzelnen Phasen des Entfärbungsvorganges wurde die von *Schnabel* angewandte Nomenklatur gebraucht, unter Berücksichtigung der durch die besondere Beschaffenheit des Substrats bedingten Modifikationen. Während man es bei den gewöhnlich angewandten Kulturen von Bakterien mit relativ gleichmäßigen, nicht ausfallenden Suspensionen zu tun hat, bilden sich in Zellsuspensionen früher oder später Sedimente, die ganz oder teilweise oder auch gar nicht entfärbt sein können. Nicht selten kam es vor, daß ein Reagensglas sich noch vor der Sedimentierung entfärbte, um dann nach der Absetzung der größeren Anteile über dem entfärbten Sedimente mehr oder weniger blau zu erscheinen. Es wurde als „entfärbt" vermerkt, wenn die vorher blau gefärbte Zellsuspension sich bis auf einen ganz schmalen Saum unterhalb der Paraffinschicht oder auch vollkommen entfärbte. War dieser Saum etwas breiter, so wurde dieser Grad als „fast entfärbt" bezeichnet. „Mäßig", „schwach" (schw.), „Spuren" (Sp.), „kaum Spuren" (k. Sp.) und „Sediment" (= Sediment entfärbt) kennzeichnen die einzelnen Stufen der Entfärbungsintensität.

1. Versuch.

Ein 250 g schweres, unbehandeltes Meerschweinchen wird durch Nackenschlag getötet, seine Organe steril herausgenommen und halbiert. Vom Gehirn, der Leber und den Nieren wird eine Hälfte in physiologischer Kochsalzlösung, die andere in Ringer-Lösung im Verhältnis 1 : 10 verrieben; nur von der Lunge werden 20proz. Suspensionen in NaCl- bzw. Ringer-Lösung hergestellt, da dieses Organ nach den gemachten Erfahrungen in 10proz. Verreibung sehr schlecht Methylenblau reduzierte. In je 2 Parallelreihen werden von den Organsuspensionen fallende Mengen, und zwar 1 ccm, 0,8, 0,6, 0,4 und 0,2 ccm abgefüllt, mit NaCl- bzw. Ringer-Lösung auf 1 ccm ergänzt, mit 1 Tropfen der erwähnten Methylenblaulösung versetzt, mit Paraffinöl überschichtet und in den Brutschrank gestellt. Die Ablesung ergibt nach 30 Minuten:

Gehirn, a) Ringer-Lösung: 1 ccm entf., 0,8 fast, 0,6 schw., 0,4 Sp., 0,2 blau. b) NaCl-Lösung: wie a.

Lunge, a) Ringer-Lösung: 1 ccm schw., 0,8 Sp., 0,6 k. Sp., 0,4 und 0,2 blau. b) NaCl-Lösung: *alles blau.*

Leber, a) Ringer-Lösung: 1 ccm entf., 0,8 fast entf., 0,6 usw. blau. b) NaCl-Lösung: wie a.

Niere, a) Ringer-Lösung: 1 ccm fast entf., 0,8 schw., 0,6 Sp., 0,4 k. Sp., 0,2 blau. b) NaCl-Lösung: 1 ccm fast entf., 0,8 sedim., 0,6 usw. blau.

Der Entfärbungsprozeß dehnt sich im späteren Verlauf weiter aus und zeigt nach 3 Stunden folgenden Stand:

Gehirn, a) Ringer-Lösung: 1 ccm fast entf., 0,8 schw., 0,6 sed., 0,4 und 0,2 blau. b) NaCl-Lösung: wie a.

Lunge, a) Ringer-Lösung: 1 ccm bis 0,6 ccm sed., 0,4 und 0,2 blau. b) NaCl-Lösung: wie a.

Leber, a) Ringer-Lösung: 1 ccm entf., 0,8 entf., 0,6 fast entf., 0,4 schw., 0,2 blau. b) NaCl-Lösung: wie a.

Niere, a) Ringer-Lösung: 1 ccm fast entf., 0,8 fast entf., 0,6 schw., 0,4 Sp., 0,2 blau. b) NaCl-Lösung: wie a.

Wie aus diesem Versuch zu ersehen ist, erweist sich die Ringer-Lösung geeigneter zur Herstellung von Organemulsionen als die NaCl-Lösung; das zeigt sich insbesondere während der ersten Beobachtungsperiode bei der Lunge und Niere. Später gleichen sich diese Differenzen aus, und sowohl die in Ringer-Lösung als auch in NaCl-Lösung hergestellten Suspensionen zeigen denselben Entfärbungsgrad. Aus diesem Grunde wurde für die weiteren Versuche Ringer-Lösung angewandt.

Weitere Orientierungsversuche zeigen, daß das Alter der untersuchten Tiere für den Grad der Reduktionsfähigkeit der Organe von Bedeutung ist, und zwar zeigen die Organe der jüngeren Tiere (ca. 100 g) die relativ beste Reduktionskraft Methylenblau gegenüber, was sich sowohl in der Raschheit als auch Intensität der Entfärbung kundgibt. Mit zunehmendem Körpergewicht bzw. Alter zeigen die Organe eine relativ geringere Reduktionskraft. Im allgemeinen verläuft die Entfärbung in der Weise, daß nach ca. 1 Stunde das Maximum erreicht wird. Nach einem etwa zweistündigen stationären Stadium, während dessen sich der Stand der Entfärbung in den einzelnen Röhrchen nur wenig ändert, kehrt in einzelnen der blaue Farbton wieder. Das ist zum Teil eine Folge des Sedimentierens der Organsuspension, zum Teil aber mit Sicherheit als echte Verküpungserscheinungen durch Reoxydation der Leukobase aufzufassen, da die Erscheinung nicht selten auch ohne Absetzen eintritt; sie ist in Parallele zu setzen mit einer ähnlichen Erscheinung bei manchen Bakterien, wie z. B. Staphylokokken, wo auf die Reduktion des Methylenblaus oder auch gleichzeitig eine Reoxydation des entfärbten Farbstoffs eintritt.

Unter den Organen stehen hinsichtlich der Raschheit und Intensität der Entfärbung die Leber, die Nieren und das Gehirn an erster Stelle; es folgen dann Lunge, Herz und — wie entsprechende Versuche ergeben haben — die Milz. Bemerkenswerterweise erreicht die Reoxydation bei den Organen mit guter Reduktionskraft die relativ höchsten Grade, während bei den Organen mit primär geringerer Reduktionskraft, wie z. B. Lunge, die Reduktion nach längerer Beobachtungsdauer, z. B. nach 20 Stunden noch weitere Fortschritte machen kann. Hinzugefügt

sei aber, daß die Ablesung nach längeren Beobachtungszeiten nur bei Einhaltung sämtlicher Sterilitätskautelen bindende Schlüsse zuläßt; denn jede bakterielle Verunreinigung birgt in sich die Gefahr, daß durch die Keimvermehrung eine uncharakteristische Entfärbung herbeigeführt wird.

Für die Beurteilung der weiteren Befunde ist es von Bedeutung, festzustellen, daß die Reduktionskraft der einzelnen Organe von *gleichaltrigen,* unter gleichmäßigen Bedingungen gehaltenen Tieren eine ziemlich konstante Größe darstellt. Denn soweit die Versuche mit Organen von ca. 30 normalen Meerschweinchen ein Urteil erlauben, schwankt das Reduktionsvermögen bei gleichem Alter nur sehr wenig oder gar nicht, Gleichhaltung der übrigen Versuchsbedingungen, wie Reagensgläser von gleichem Durchmesser, dieselbe Methylenblaumenge usw. vorausgesetzt. Wir haben daher bei den weiteren Versuchen als Kontrollen zu vorbehandelten Tieren ganz normale Meerschweinchen von gleichem Körpergewicht verarbeitet.

3. Versuch.

Eine Reihe von Meerschweinchen im Gewichte von je ca. 250 g wird am 24. III. 1923 zwecks aktiver Sensibilisierung mit je 1 ccm 10fach verdünnten Pferdeserums subcutan unter die Haut des Sternums gespritzt; es enthält also jedes Tier 0,1 ccm unverdünnten Serums. Eine Anzahl normaler Tiere von annähernd gleichem Gewichte wird unbehandelt unter denselben Ernährungsbedingungen wie die präparierten gehalten. Am 16. IV., also 23 Tage später, werden einige Tiere mit Pferdeserum intravenös injiziert, und zwar erhält das Meerschweinchen Nr. 183 0,1 ccm Pferdeserum in 1 ccm NaCl, Nr. 185 0,05 ccm, Nr. 184 ebenfalls 0,05 ccm und Nr. 186 0,02 ccm Pferdeserum in je 1 ccm NaCl in die linke Vena jugularis eingespritzt. Je eines von den unbehandelten Meerschweinchen wird als Kontrolle mit einer entsprechenden Menge Pferdeserum, d. h. mit 0,1, 0,05 usw. intravenös gespritzt. Das Tier Nr. 183 stirbt 3 Minuten nach der Injektion unter typischen Erscheinungen des akuten anaphylaktischen Schocks und zeigt bei der Sektion stark geblähte, das Herz überlagernde Lungen. Die mit 0,1 ccm Pferdeserum intravenös geimpfte Kontrolle bleibt ohne Symptome und wird wenige Minuten darauf getötet; hier ergibt die Obduktion nichts Besonderes. Beiden Tieren werden die Organe steril entnommen und zum Methylenblauversuch verarbeitet.

Die Reduktionskurven des aktiv präparierten und im akuten Schock eingegangenes Tieres einerseits und des unbehandelten, aber mit 0,1 cm Serum injizierten Meerschweinchens andererseits zeigen einige Abweichungen untereinander und auch von den normalen, nicht injizierten Tieren. Während die Organe der Kontrolle einen anfangs normalen, später etwas stärkeren Reduktionsverlauf aufweisen, ist der Entfärbungsvorgang bei den Organsuspensionen des im Schock gestorbenen Meerschweinchens etwas verzögert. Diese Verzögerung ist bei der Lunge und zum Teil auch beim Gehirn ausgeprägter als bei den übrigen Organen. Im weiteren Verlaufe aber gleichen sich die Differenzen aus, und es stellt sich sowohl beim anaphylaktischen als auch beim

Kontrolltier verstärkte Reduktion ein. Letztere Erscheinung dürfte wohl eine Folge der Serumwirkung sein. Denn, wie man es leicht feststellen kann, begünstigt Serumzusatz in beträchtlichem, je nach der Art des Serumspenders verschiedenem Masse die Reduktion.

Die mit je 0,05 ccm Pferdeserum gespritzten Meerschweinchen Nr. 184 und 185 sterben 3 Stunden bzw. 25 Minuten nach der intravenösen Injektion. Beide zeigten Symptome des akuten Schocks, erholten sich aber vorübergehend und gingen hintereinander ein. Beim Tier Nr. 185 (Tod nach 25 Minuten) fand sich eine ziemlich stark geblähte Lunge mit wenigen punktförmigen Blutungen unter der Pleura, beim Meerschweinchen Nr. 184 eine kollabierte Lunge mit zahlreichen Blutaustritten. Das Tier Nr. 186, welches 0,02 ccm Pferdeserum reinjiziert erhalten hat, zeigt nur geringe Symptome in Form von struppigem Haar, Dyspnöe und Juckreiz; es erholt sich aber und wird am Tage darauf (nach 20 Stunden) getötet. Die Organe der 3 reinjizierten Tiere wie auch jene von parallel mit entsprechenden Serummengen intravenös gespritzten und getöteten Kontrollen werden im Reduktionsversuch geprüft.

Unter den drei Entfärbungsreihen unterscheidet sich die des Meerschweinchens Nr. 186 deutlich von den zwei anderen der Tiere 184 und 185. Die Organe des Tieres 186, welches 20 Stunden nach Überstehen des Schocks getötet wird, zeigen eine verhältnismäßig schwächere Entfärbungskraft dem Methylenblau gegenüber als diejenigen der zwei anderen Tiere, die 25 Min. bzw. 3 Stunden nach Überstehen eines akuten Schocks eingegangen sind. Die Organe der zwei letztgenannten zeigen anfänglich eine Verzögerung des Reduktionsvorganges, die aber bei der weiteren Beobachtung ausgeglichen, zum Teil sogar überkompensiert wird. Dagegen zeigen einzelne Organe, insbesondere Lunge und Herz des Meerschweinchens 186 eine anhaltende Abschwächung des Entfärbungsvermögens. Die Beobachtung nach mehr als 3 Stunden wurde mit Rücksicht auf die länger, z. B. 24 Stunden überlebenden Schocktiere nicht in Betracht gezogen, da bei diesen Tieren die Gefahr der bakteriellen Verunreinigung wegen der großen Operationswunde und infolge Anwendung von vielfach länger ohne Zusatz konserviertem Pferdeserum besonders groß war.

Die aus obigen Versuchen resultierenden Schlußfolgerungen über eine Zellschädigung im anaphylaktischen Schock bzw. über die Brauchbarkeit des Methylenblauverfahrens zur Feststellung derselben haben aber in den anderen Versuchen nicht immer eine Bestätigung erfahren. Bei den schwerer geschädigten, im subakuten oder chronischen Schock eingehenden Meerschweinchen war der durch das Reduktionsverfahren erzielte Ausschlag ein deutlicherer und auf mehrere Organe sich erstreckender als bei im akuten Schock gestorbenen. Hier waren positive Resultate im allgemeinen seltener und meistens auf die Lunge und Herz beschränkt.

In jenen Fällen von akutem oder chronischem Schock, wo die Untersuchung der Organe in der üblichen, oben beschriebenen Weise keine

Verzögerung der Methylenblaureduktion ergeben hat, konnte nicht selten noch ein positives Resultat durch indirekte Prüfung des Reduktionsvermögens der Organe in Gegenwart eines die Reduktion hemmenden Stoffes, wie z. B. Optochin, erhalten werden. Dies wurde in der Weise durchgeführt, daß zu fallenden Mengen des Alkaloids gleiche Mengen Zellaufschwemmung von den verschiedenen Organen zugesetzt wurden und jene Optochinverdünnung festgestellt wurde, welche die Entfärbung des Methylenblaus durch Organaufschwemmungen der anaphylaktischen Tiere zu hemmen oder zu verzögern vermochte. Durch Vergleich mit der Leistungsfähigkeit der Organverreibungen von Kontrolltieren konnten auf diese Weise Anhaltspunkte gewonnen werden. Ein Beispiel möge dies näher erläutern:

5. Versuch.

Das Meerschweinchen Nr. 454 (210 g) wurde am 16. V. 1923 zwecks aktiver Sensibilisierung mit 0,1 ccm Pferdeserum subcutan gespritzt. Bei der am 13. VI. vorgenommenen Reinjektion von 0,05 ccm Serum erweist sich das Tier als hochgradig anaphylaktisch; es stirbt in 2 Minuten unter typischen Erscheinungen und zeigt bei der Sektion hochgradig geblähte Lungen. Der in der gewöhnlichen Weise durchgeführte Reduktionsversuch ergibt eine kaum merkliche Verzögerung der Methylenblauentfärbung durch die Lungensuspension. Gleichzeitig wurde mit den bereitgehaltenen Organaufschwemmungen, die diesmal im halben Volumen Ringer-Lösung, also in 20 proz. bzw. 40 proz. (Lunge) Lösung hergestellt wurden, um nach Zusatz zu 0,5 ccm Optochinverdünnung die sonst gebrauchte 10 proz. bzw. 20 proz. Aufschwemmung zu ergeben, ein Optochinversuch angesetzt. Auf die Bestimmung der kleinsten, eben noch reduzierenden Menge Organsuspension wurde verzichtet. Das Optochin (Optochinum hydrochloricum) wurde in Ringer-Lösung im Verhältnis 1 : 50, 1 : 100, 1 : 200 usw. verdünnt, so daß die definitive Verdünnung nach Zusatz von 0,5 ccm Organaufschwemmung zu 0,5 ccm Optochinverdünnung 1 : 100, 1 : 200, 1 : 400 usw. betrug. Jeder Reihe wurden mindestens 2 optochinfreie Röhrchen mit je 0,5 ccm dazu gehöriger Organverreibung und 0,5 ccm Ringer-Lösung beigefügt. Alle Versuchsröhrchen erhielten 1 Tropfen Methylenblaulösung und 1 ccm Paraffinöl. Vollkommen parallel und in identischer Anordnung wurden Versuchsreihen mit den Organen eines nicht vorbehandelten, jedoch mit 0,05 ccm Serum kurz vor dem Versuch intravenös injizierten Kontrollmeerschweinchens bzw. eines aktiv präparierten, jedoch nicht reinjizierten Tieres Nr. 442. Aus dem Methylenblauversuch ist zu ersehen, daß es möglich ist, durch Einschaltung des die Reduktion ungünstig beeinflussenden Optochins noch Aufschluß über eine Beteiligung des Gewebes am anaphylaktischen Schock zu erhalten, wenn die Prüfung ohne Optochin kein Resultat gezeitigt hat. Denn im Vergleich mit den Organen von Kontrolltieren, die nicht im anaphylaktischen Schock eingegangen sind, zeigen jene des Schockmeerschweinchens eine starke Beeinträchtigung des Reduktionsprozesses durch das Optochin. Diese Beeinträchtigung zeigt sich besonders deutlich beim Lungengewebe des im Schock verendeten Tieres.

Aus den bisher angeführten Versuchen konnte also geschlossen werden, daß das Methylenblauverfahren, wenn auch nicht immer, als Indicator für die veränderte Reaktionsfähigkeit von Organzellen bzw. einzelnen Funktionen derselben dienen kann. Wir gingen nun daran,

auf dieselbe Weise nach Änderungen zu fahnden, die Organe ihrem Verhalten primär wirksamen Substanzen gegenüber aufweisen, deren Einfluß sie ausgesetzt wurden. Es sollte also untersucht werden, ob es möglich ist, Tiere gegen primär wirksame, nicht antigene Substanzen allergisch zu machen und diese Allergie mittels des Methylenblauorganversuchs nachzuweisen. Da die Versuche auch auf den infizierten Organismus zwecks gleichzeitiger Prüfung des allergischen Verhaltens von Bakterien ausgedehnt wurden und bei diesem Teil der Experimente Optochin als „Allergen“ angewandt wurde, kam dasselbe Alkaloid auch bei der beabsichtigten „Sensibilisierung“ nicht infizierter Tiere zur Anwendung.

Die von *Schnabel* und *Kasarnowsky* gelegentlich der experimentellen Erzeugung der Überempfindlichkeit bei Bakterien im infizierten Organismus gewonnenen Erfahrungen wurden auch unseren Versuchen zugrunde gelegt. In Würdigung des Umstandes, daß für die Überempfindlichkeit gegen primär wirksame Substanzen die Zeit, während welcher eine Substanz einwirkt, und die Konzentration derselben eine ausschlaggebende Bedeutung besitzen, wurde diesen zwei Faktoren besondere Beachtung geschenkt. Die Versuchsanordnung lief also darauf hinaus, durch Variation der zur Vorbehandlung angewandten Alkaloidkonzentrationen, insbesondere durch Wahl dünner Lösungen und durch Variation der Zeitabstände die Bedingungen für den Eintritt eines allergischen Zustandes besonders günstig zu gestalten. Aus äußeren Gründen wurden bisher in mehreren Versuchsserien nur die Optochinkonzentrationen 1 : 1000, 1 : 5000 und 1 : 10 000 zur Präparierung von Meerschweinchen bzw. 1 : 1000, 1 : 5000, 1 : 10 000 und 1 : 20 000 bei Mäusen genommen. Um so öfter wurden die Zeitabstände variiert. Die Präparierung erfolgte entweder einmal oder mehrmals beim selben Tier nach verschiedenen Zeitabständen. Wenn auch die Resultate nur in bescheidenem Maße den Erwartungen hinsichtlich des Eintritts der Allergie entsprechen, so weisen sie doch darauf hin, daß auch beim Tier allergische Umstimmungen durch Vorbehandlung mit primär wirksamen Substanzen möglich sind, und daß diese durch das Methylenblauverfahren festgestellt werden können.

6. Versuchsserie.

a) Das Meerschweinchen Nr. 229 (270 g) erhält am 23. IV. 1923 1 ccm einer Optochinlösung 1 : 1000 subcutan injiziert. Am 30. IV. 1923 wird das Tier getötet, seine Organe im Methylenblau-Optochinversuch geprüft. Die Organverreibungen und die Optochinverdünnungen werden im gleichen prozentualen Verhältnis wie bei den früheren Versuchen angesetzt. Ein unbehandeltes Kontrolltier wird gleichzeitig untersucht und zeigt normales Verhalten.

Bei dem 7 Tage nach der Vorbehandlung mit 1 ccm Optochin 1 : 1000 getöteten Meerschweinchen ist eine etwas erhöhte Empfindlich-

keit der Organe dem Alkaloid gegenüber im Methylenblauversuch wohl zu erkennen. Aber die auffallend schwache Reduktionsfähigkeit der optochinfreien Kontrollröhrchen weist darauf hin, daß eine unspezifische, durch die herabgesetzte Leistungsfähigkeit vorgetäuschte erhöhte Empfindlichkeit vorliegen könnte. Eine Spezifitätsprüfung mit einer anderen Substanz, wie sie bei den weiteren Versuchen mittels Phenols durchgeführt wurde, ist hier nicht gemacht worden.

b) Meerschweinchen Nr. 230 (230 g) bekommt am 23. IV. und 30. IV. 1923 je 1 ccm Optochin 1 : 1000 subcutan. Am 7. V. 1923, also 14 nach der ersten und 7 Tage nach der zweiten Optochininjektion wird das Tier getötet. Der Methylenblau-Optochinversuch ergibt ein fast normales Verhalten der Organe.

c) Dem Meerschweinchen Nr. 235 (265 g) wird am 23. IV. und 30. IV. 1923 je 1 ccm Optochin 1 : 10 000 subcutan eingespritzt, und am 7. V. 1923 wird es getötet. Die Prüfung der Organe auf Allergie gegen Optochin verläuft negativ.

d) Meerschweinschen Nr. 231 erhält am 23. IV., 30. IV. und 7. V. 1923 je 1 ccm Optochin 1 : 1000 subcutan und wird am 14. V., also 3 Wochen nach der ersten Injektion getötet. Der Methylenblau-Optochinversuch ergibt keine Änderung im Verhalten gegen Optochin.

e) Meerschweinchen Nr. 236 wird am 23. IV. und 7. V. mit je 1 ccm einer Optochinverdünnung 1 : 10 000 subcutan vorbehandelt und am 14. V. 1923 getötet. Keine Allergie gegen Optochin nachweisbar.

Aus der zuletzt angeführten Versuchsserie durfte also höchstens geschlossen werden, daß, wenn überhaupt eine Allergie gegen das Optochin beim Meerschweinchen zu erzielen ist, dies nicht durch mehrmalige Injektion des Alkaloids — zumindest nicht mit den oben angegebenen Konzentrationen und Zeitintervallen —, sondern eher durch einmalige Vorbehandlung erreicht werden könnte. Auch eine Versuchsmodifikation, die darin bestand, daß die Präparierung sowohl mit stärkeren als auch schwächeren Optochinkonzentrationen in Abständen von 5—7 Tagen 5 bis 6 mal wiederholt wurde, führte hinsichtlich der Erlangung einer Überempfindlichkeit nicht nur nicht zum Ziele, sondern ergab in einzelnen Fällen eher eine Herabsetzung der Empfindlichkeit gegen Optochin.

Hierauf gingen wir dazu über, die Zeitintervalle nach der einmaligen Präparierung mit verschiedenen Optochindosen kürzer zu wählen.

7. Versuchsserie.

a) Meerschweinchen Nr. 471 (230 g) bekommt am 1. VI. 1923 1 ccm Optochin 1 : 1000 subcutan. 24 Stunden später wird es getötet; bei der Prüfung der Empfindlichkeit gegen Optochin im Methylenblauversuch zeigen die Organe, mit Ausnahme der Lunge, fast normales Verhalten.

Die Lunge erweist sich also als im Verhältnis zu Kontrolltieren empfindlicher gegen Optochin. Allerdings ist auch hier die Reduktionsfähigkeit im optochinfreien Reagensglas (Ko.) stark herabgesetzt.

b) Meerschweinchen Nr. 472 (230 g). Am 1. VI. 1923 1 ccm Optochin 1 : 5000 subcutan injiziert. Nach 24 Stunden getötet und untersucht. Keine Allergie gegen Optochin.

c) Meerschweinchen Nr. 473 (230 g). Am 1. VI. mit 1 ccm Optochin 1 : 10 000 subcutan präpariert. Nach 24 Stunden getötet, zeigt es keine Allergie gegen Optochin.

d) Meerschweinchen Nr. 426 (255 g). Am 4. VI. mit 1 ccm Optochin 1 : 1000 subcutan präpariert, wird 2 Tage später getötet. Keine Optochinallergie nachweisbar.

e) Meerschweinchen Nr. 432 (280 g) erhält am 4. VI. 1 ccm Optochin 1 : 10 000 subcutan. Die Untersuchung des nach 2 Tagen getöteten Tieres ergibt eine etwas erhöhte Optochinempfindlichkeit bei der Lunge, nicht aber bei der Leber, Niere und beim Gehirn.

f) Meerschweinchen Nr. 433 (250 g) am 4. VI. 1923 1 ccm Optochin 1 : 1000 subcutan. Nach 4 Tagen getötet und untersucht; negatives Resultat.

g) Meerschweinchen Nr. 433 (250 g) bekommt am 4. VI. 1923 1 ccm Optochin 1 : 10 000 subcutan. Am 8. VI., also 4 Tage später, wird das Tier getötet.

Im Reagensglasversuch, mit Optochin und Phenol, zeigen alle untersuchten Organe dieses Tieres, insbesondere das Gehirn und die Lunge, eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber dem zur Präparierung angewandten Alkaloid. Bei der Lunge ist die Entfärbung deutlich verzögert. Bei den übrigen Organen ist diese im normalen Maße ausgebildet, so daß die Annahme einer vorgetäuschten Überempfindlichkeit unbegründet wäre. Dagegen würde auch der Ausfall des Versuches mit Phenol sprechen. Hier besteht zwischen dem Verhalten der Organe des präparierten Meerschweinchens Nr. 433 und des Kontrolltieres kein besonderer Unterschied. Das Auffallende am obigen Versuchsresultat ist, daß das Meerschweinchen Nr. 433 mit einer relativ dünnen Optochinlösung (1 : 10 000) vorbehandelt wurde, und zwar vergingen seit der Präparierung 4 Tage. Diese Erscheinung erinnert bereits an die bei dem Überempfindlichwerden von Bakterien gegen primär wirksame Substanzen gewonnenen Erfahrungen, wo auch die kleineren Dosen eine Hypersensibilität herbeiführten. Die stärkere Beteiligung des Gehirns und der Lunge an dem Phänomen der Überempfindlichkeit würde ihre Erklärung vielleicht in der primär ausgeprägteren Empfindlichkeit dieser Organe gegen Optochin im Methylenblauversuch haben. Es drängt sich hier die Annahme eines Zusammenhanges zwischen diesem Verhalten und der im Reagensglas nachweisbaren Adsorptionsaffinität des Alkaloids zu den erwähnten Organen auf.

Gegen die Annahme, daß das Resultat einen zufälligen Befund darstellt, spricht die wahrnehmbare Spezifität. Eine Bestätigung durch Wiederholung derselben Versuchsanordnung wurde begreiflicherweise angestrebt. Von 5 weiteren, unter den gleichen Bedingungen angestellten Versuchen ergab nur noch einer ein analoges Resultat. Erwähnt sei ferner noch, daß ein mit 1 ccm Optochin 1 : 1000 subcutan

präpariertes und nach 16 Tagen getötetes Meerschweinchen (Nr. 431) im Methylenblau-Optochinversuch eine etwas erhöhte Empfindlichkeit zeigte.

Als weiteres Mittel zur Erreichung einer ausgeprägteren Überempfindlichkeit gegen Optochin wurde die Präparierung mit Optochinserum versucht. Diese, der Vorstellung über die vermutliche Bedeutung der Kuppelung niedrig molekularer Stoffe an Eiweißkörper entsprungene Versuchsanordnung hat mehrere Vorgänger in der experimentellen Immunitätsforschung (s. *Wolff-Eisner*, *Sfift*). Am bedeutungsvollsten sind in dieser Hinsicht die Befunde *Landsteiners*, der zeigte, daß man auch durch chemisch relativ einfach zusammengesetzte Stoffe, die allein für derartige Zwecke ungeeignet sind, reaktive, spezifische Veränderungen hervorrufen kann, wenn man sie an Eiweiß bindet. So ist z. B. Metanilsäure allein nicht imstande, ein Immunserum zu liefern; dagegen erhält man durch parenterale Zufuhr eines Metanilsäureeiweißes ein Serum, mit dem die Metanilsäure in spezifischer Weise reagiert. Diese Kuppelungen sind aber in der Regel erst durch eingreifende chemische Veränderungen zu erzielen, und diese Tatsache würde schon a priori gegen die Möglichkeit der Erzielung von positiven Resultaten durch derart einfache Reaktionen sprechen, wie es die einfache Mischung von Eiweiß mit Optochin darstellt. Die zwar nicht genügend begründeten Versuche mit Salvarsaneiweiß von *Sfift* lassen die Frage unentschieden. Maßgebender erscheint der Befund *Landsteiners*, daß man durch einfaches Mischen von Schweineserum mit einem nicht antigenen Lipoid, und zwar alkoholischem Pferdenierenextrakt, Antikörper gegen letzteren erhalten kann.

Wir versuchten nun ebenfalls, durch Mischung von Serumeiweiß mit Optochin im Tierkörper reaktive Veränderungen gegen dieses Alkoloid zu erzielen, in der Annahme, daß diese Veränderungen auch durch die biologisch-pharmakologischen Wirkungen des Optochins im Methylenblauversuch nachgewiesen werden könnten.

Als präparierende Flüssigkeit diente eine Lösung, die in einem Gesamtvolumen von 10 ccm, 8 ccm physiol. NaCl, 1 ccm Optochin 1:50 und 1 ccm Pferdeserum enthielt, und die vor dem Gebrauch 2 Tage im Eisschrank aufbewahrt wurde; in 1 ccm dieser Lösung war also 0,1 ccm Pferdeserum und 0,002 Optochin enthalten. Die Vorbehandlung erfolgte subcutan mit je 1 ccm obiger Mischung. Vor allem fiel es auf, daß ein beträchtlicher Prozentsatz der präparierten Tiere (ca. 50%) schon nach 7—10 Tagen spontan einging. Bei der Sektion dieser Tiere fiel außer der Abmagerung nichts Besonderes auf. Auch ergab die bakteriologische Untersuchung wie auch der Umstand, daß dieses Sterben auf die Serumoptochintiere beschränkt war und zu verschiedenen Zeiten auftrat, keinen Anhaltspunkt für die Annahme einer Seuche. Von den überlebenden Tieren wurden in Abständen von je 2 Tagen einzelne Tiere

getötet und ihre Organe im Methylenblauversuch in der oben beschriebenen Weise auf ihre Optochinempfindlichkeit untersucht. Diese Prüfung zeigte, *daß die mit Optochinserum präparierten Tiere keine im Methylenblauversuch nachweisbare Überempfindlichkeit gegen Optochin* erlangen. Geringe Ausschläge erwiesen sich als unspezifisch und dürften mit der stark herabgesetzten Reduktionsfähigkeit der Organe in Zusammenhang gebracht werden. Die deutliche Herabsetzung der Reduktionsfähigkeit der Organe in einzelnen Fällen war allem Anschein nach durch die hohe Giftigkeit des Serumoptochins bedingt.

Parallel damit wurden die mit Serumoptochin präparierten Tiere auf ihre Empfindlichkeit gegen Serumoptochin wie auch gegen natives Pferdeserum untersucht.

Die Versuchsserie mit Serumoptochin läßt den Schluß zu, daß die Präparierung mit diesem Antigen keine im Methylenblauversuch nachweisbare Überempfindlichkeit gegen Optochin herbeiführen läßt, während eine Anaphylaxie gegen das Serumoptochin zustandekommt. Das Ausbleiben der Optochinüberempfindlichkeit könnte man damit erklären, daß bei der Mischung von Optochin und Serum keine echte Kuppelung, sondern nur eine physikalische Anlagerung zustande kommt. Wenn auch die Erscheinung, daß die mit Serumoptochin präparierten Tiere nach einer anfänglich gleich stark ausgebildeten Anaphylaxie gegen Optochinserum bzw. natives Pferdeserum später eine quantitativ höhere Empfindlichkeit gegen Serumoptochin aufweisen, für das Auftreten einer modifizierten Antigenkomponente spricht, so läßt der zuletzt zitierte Befund *Landsteiners* auch eine andere Deutung zu. Die Annahme einer wesentlichen Modifikation des Serums durch Optochin müßte noch durch ausgedehntere Versuchsreihen erhärtet werden.

Die Prüfung des Verhaltens der tierischen Zellen beim experimentellen Überempfindlichmachen von Bakterien im infizierten Organismus blieb Schlußversuchen vorbehalten. Die Versuchsanordnung lehnte sich im allgemeinen an die von *Schnabel* und *Kasarnowsky* angewandte an. Sie bestand darin, daß die mit Pneumokokken infizierten Versuchstiere, Meerschweinchen und weiße Mäuse mit verschiedenen Optochinkonzentrationen, verschieden lange nach der Infektion behandelt wurden. Hierauf wurden einerseits die aus dem Tierkörper gezüchteten Mikroorganismen, andererseits die tierischen Organe auf ihre Empfindlichkeit gegen Optochin mittels des Methylenblauverfahrens untersucht. Bei den Kulturen kam noch außer dem Methylenblauverfahren der Entwicklungshemmungsversuch zur Anwendung. Bei den weißen Mäusen wurden nur das Gehirn, die Leber und die Nieren untersucht; die Lungensuspension reichte dazu nicht aus.

Bei der Auswahl geeigneter Pneumokokkenstämme ergaben sich insofern Schwierigkeiten, als nur wenige der untersuchten Stämme

beim Meerschweinchen binnen kurzer Zeit (1—3 Tage) zur Septicämie führten, während die meisten sich als pathogen für die Maus und rasch zur Sepsis führend erwiesen haben. Die Herauszüchtung aus dem Meerschweinchen geschah entweder beim überlebenden Tier mittels Herzpunktion oder nach Tötung aus dem Herzen selbst; bei der weißen Maus erfolgte die Gewinnung der Kultur entweder aus dem Schwanzblut oder nach Tötung aus dem Herzen.

Es sei gleich hier festgestellt, daß, während in Übereinstimmung mit *Schnabel* und *Kasarnowsky* es *leicht gelang, unter entsprechenden Bedingungen die im Tierkörper kreisenden Pneumokokken gegen Optochin überempfindlich zu machen, es kein einziges Mal möglich war, eine Überempfindlichkeit der tierischen Zellen gegen Optochin mittels des Methylenblauverfahrens nachzuweisen.* Die längste Dauer der Beobachtung beim einzelnen Tier betrug jedoch nur 3 Tage. Ein solcher Versuch sei jetzt angeführt.

10. Versuchsserie.

12 weiße Mäuse werden mit 0,0001 ccm 24stündiger Serumbouillonkultur des Pneumokokkenstammes „Am. I." intraperitoneal geimpft. Nach etwa 10 Minuten werden je 2 von den infizierten Mäusen mit je 1 ccm einer Optochinlösung 1 : 1000, 1 : 5000, 1 : 10 000 und 1 : 20 000 ebenfalls intraperitoneal vorbehandelt. 2 der infizierten Mäuse verbleiben ohne Optochinbehandlung als Kontrollen. Nach 3, 5, 7 und 24 Stunden werden Abimpfungen aus dem Schwanzblut aller Mäuse in Serumbouillon (10proz. Pferdeserumbouillon) vorgenommen; dies geschieht in der Weise, daß mittels einer ausgeglühten Schere ein kleines Stück vom peripheren Schwanzende abgeschnitten und das hervorquellende Blut mittels einer ausgeglühten, abgekühlten feinen Öse in die Serumbouillon eingetragen wird. Bei Beachtung der nötigen Sterilitätsmaßnahmen gelingt es fast immer, Reinkulturen in der ersten Passage zu erhalten. Die Mäuse, von denen besonders die Kontrollen, aber auch die mit den schwächeren Optochinkonzentrationen geimpften nach 24 Stunden einen schwerkranken Eindruck machen und die mit Optochin 1 : 1000 bzw. 1 : 20 000 vorbehandelten weniger krank aussehen, werden 24 Stunden nach der Präparierung getötet und deren Gehirn, Leber und Nieren steril entnommen. Die Gehirne bzw. Lebern und Nieren der mit gleichstarken Optochinkonzentrationen und ebenso die zusammengehörenden Organe der Kontrollen werden zusammen in Ringer-Lösung verrieben und in der für die Meerschweinchenorgane höher oben angegebenen Weise im Methylenblau-Optochinversuch und im einfachen Methylenblauversuch geprüft. Die Organe einer vollkommen gesunden und getöteten Maus dienen zum Vergleich. Die Ablesung ergibt, daß zwischen den präparierten Mäusen und der Kontrollmaus kein Unterschied besteht.

Anders ist das Verhalten der aus den vorbehandelten Mäusen gezüchteten Bakterien. Die nach 3-, 5-, 7- und 24stündiger Abimpfung durch weitere Bebrütung bei 37° gewonnenen Kulturen werden sowohl im Methylenblau- als auch im Entwicklungshemmungskulturversuch auf ihre Optochinempfindlichkeit geprüft. Der Methylenblauversuch wird in der Weise angesetzt, daß zuerst in einem orientierenden Vorversuch die kleinste Kulturmenge bestimmt wird, die nach 2 Stunden einen zugesetzten Tropfen Methylenblaulösung zu entfärben vermag.

In einem anschließenden Hauptversuch wird jene Optochinkonzentration festgestellt, welche die kleinste reduzierende Kulturmenge nach einer bestimmten Beobachtungszeit in ihrem Methylenblauentfärbungsvermögen hemmt, und daraus auf ihre Optochinempfindlichkeit geschlossen. Die auf diese Weise ausgeführte Prüfung ergibt für die einzelnen Kulturen folgende Hemmungsgrenzen:

Abimpfung aus dem Schwanzblut nach 3 Stunden:

1. Maus mit Optochin 1 : 1000 vorbehandelt, mit Pneumokokken infiziert: Optochin 1 : 1 Million hemmt noch nach 2 Stunden die Methylenblauentfärbung durch die Kultur.

2. Maus mit Optochin 1 : 5000 vorbehandelt und infiziert: wie 1.

3. Maus mit Optochin 1 : 10 000 vorbehandelt und infiziert: Optochin 1 : 2 Millionen hemmt noch nach 2 Stunden die Methylenblauentfärbung durch die 3 Stunden nach der Infektion bzw. Präparierung gewonnene Kultur.

4. Maus mit Optochin 1 : 20 000 präpariert und infiziert: wie 3.

5. Kontrollmaus, nur infiziert: wie 1.

Die bei den weiteren Abimpfungen nach 5 und 7 Stunden gewonnenen Kulturen zeigen eine Abnahme der Optochinempfindlichkeit. Unter den Kulturen, die 24 Stunden nach der Präparierung bzw. Infektion erhalten wurden, heben sich die aus den mit Optochin 1: 10 000 und 1: 20 000 vorbehandelten Mäusen herausgezüchteten durch ihre deutlich erhöhte Empfindlichkeit von den anderen ab:

Abimpfung aus dem Schwanzblut nach 24 Stunden:

1. Maus mit Optochin 1 : 1000: Hemmungskonzentration 1 : 1 Million.
2. Maus mit Optochin 1 : 5000: 1 : 1 Million.
3. Maus mit Optochin 1 : 10 000: 1 : 2 Millionen.
4. Maus mit Optochin 1 : 20 000: 1 : 4 Millionen.
5. Maus ohne Optochin: Hemmungskonzentration 1 : 1 Million.

Analog ist das Resultat des Kulturhemmungsversuches.

Während die aus der 1. Maus (mit Optochin 1: 1000 präpariert), ebenso die aus 2. und 5. gezüchteten Kulturen eine annähernd gleiche Empfindlichkeit gegen das der Serumbouillon zugesetzte Optochin zeigen — die wachstumshemmende Grenzkonzentration beträgt 1: 500 000 —, erweisen sich die Kulturen, welche aus den mit Optochin 1: 10 000 und 1: 20 000 präparierten Mäusen gezüchtet wurden, als viel empfindlicher; hier beträgt die wachstumshemmende Optochinkonzentration 1: 1 Million bzw. 1: 2 Millionen.

Es folgt aus diesem Versuchsausfall, daß es *möglich ist, Pneumokokken im infizierten Tierkörper durch relativ dünne Optochinkonzentrationen gegen dieses Alkaloid überempfindlich zu machen, ohne daß gleichzeitig die tierischen Organzellen binnen der angegebenen Beobachtungsdauer eine nachweisbare Hypersensibilität erlangen.* Die Ausdehnung der Beobachtungsdauer auf 3 Tage durch Anwendung kleinerer Infektionsdosen bei Einhaltung sonst gleicher Versuchsbedingungen zeitigte ein ähnliches Ergebnis.

Die Versuche bei Meerschweinchen wurden in der gleichen Weise angesetzt. Als infizierende Keimmenge diente 0,1 ccm einer 24stündigen Serumbouillonkultur eines aus einer pneumonischen Meerschweinchenlunge gezüchteten Stammes, als präparierende Optochinkonzentrationen je 5 ccm einer Optochinverdünnung 1: 1000, 1: 5000, 1: 10 000 und 1: 20 000. Die in der ersten Zeit nach der Infektion, also nach 3 bis 8 Stunden, aus dem Herzblut fast aller Meerschweinchen herausgezüchteten Kulturen zeigten eine im Verhältnis zu späteren Abimpfungen leicht erhöhte Optochinempfindlichkeit. Bei den weiteren Abimpfungen nahm diese ab und erreichte normale Werte, und zwar im Methylenblauversuch 1:1 Million, im Kulturhemmungsversuch 1: 500 000. Nur die aus den Meerschweinchen, die mit Optochin 1: 20 000 präpariert worden waren, gezüchteten Kulturen verhielten sich anders. Hier war bei der im späteren Verlauf, 24—72 Stunden nach der Infektion bzw. Präparierung eine deutliche Überempfindlichkeit nachzuweisen; im Methylenblauversuch betrug die hemmende Optochinkonzentration durchschnittlich 1: 8 Millionen, im Kulturhemmungsversuch 1: 2 Millionen. In keinem Falle war eine erhöhte Empfindlichkeit der Organzellen im Methylenblau-Optochinverusch nachzuweisen.

Zur Prüfung der Spezifität der Optochinempfindlichkeit wurde bei den Bakterien Sublimat und Phenol herangezogen. Zwischen den jeweils untersuchten Stämmen ergaben sich keine namhaften Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber diesen zwei zuletzt genannten Substanzen. Auf Grund dieses Verhaltens durfte also angenommen werden, daß es sich um eine echte Allergie der Keime, und zwar um eine spezifische Überempfindlichkeit handelt.

Zusammenfassung.

Die zahlreichen negativen Resultate, die bei Versuchen, den tierischen Organismus gegen wirksame, chemisch definierte Substanzen überempfindlich zu machen, erhalten wurden, beweisen noch nicht, daß eine derartige allergische Umstimmung tatsächlich nicht eintritt. Denn es wäre ja möglich, daß verschiedene Zellterritorien unter dem Einfluß der Vorbehandlung eine Allergie erlangen, die aber bei der üblichen Prüfung durch Feststellung klinischer Erscheinungen von abnorm gesteigerter Reaktivität nicht zum Ausdruck kommt. Es wurde daher die Untersuchung auf Allergie in die Organe selbst verlegt und zu diesem Zwecke das von *Schnabel* zur Feststellung der Überempfindlichkeit bei Bakterien angewandte Methylenblauverfahren benutzt, da dieses sich für alle Organe und auch gleichzeitig zur Untersuchung der Überempfindlichkeit von Bakterien im infizierten tierischen Organismus eignet. Um Anhaltspunkte über die Brauchbarkeit des Verfahrens zu

erhalten, wurden die Versuche auch auf sicher überempfindliche, und zwar anaphylaktische Tiere ausgedehnt.

Die Untersuchung geschah in der Weise, daß die vorbehandelten Tiere getötet, deren Organe steril entnommen, in physiologischer NaCl- oder noch besser in Ringer-Lösung verrieben und auf ihr Methylenblaureduktionsvermögen im Vergleich mit normalen Organen untersucht wurden. Unter den Organen stehen hinsichtlich der Schnelligkeit und Intensität der Entfärbung die Leber, die Nieren und das Gehirn an erster Stelle; es folgen dann die Lunge, das Herz und die Milz. Die Reoxydation, die sich in dem Blauwerden entfärbter Aufschwemmungen kundgibt, erreicht bei den Organen mit guter Reduktionskraft die relativ höchsten Grade, während bei den Organen mit primär geringerer Reduktionskraft, wie z. B. Lunge, die Reduktion nach längerer Beobachtungsdauer, z. B. nach 20 Stunden noch weitere Fortschritte machen kann. Mit zunehmendem Körpergewicht bzw. Alter zeigen die Organe eine relativ geringere Reduktionskraft. Bei Tieren gleichen Alters schwankt die Reduktionskraft der Organe nur wenig.

Die Organe aktiv präparierter und im anaphylaktischen Schock eingegangener Meerschweinchen reduzieren nicht selten das Methylenblau etwas weniger rasch als jene gleichaltriger Kontrolltiere. Diese Verzögerung ist bei der Lunge und zum Teil auch beim Gehirn etwas ausgeprägter als bei den übrigen Organen. Im weiteren Verlauf der Beobachtung gleichen sich die Differenzen aus, und es stellt sich sowohl beim anaphylaktischen als auch beim Kontrolltier eine im Verhältnis zu einem gar nicht mit Serum injizierten Tier etwas verstärkte Entfärbung ein, die auf die begünstigende Serumwirkung zurückzuführen ist. Bei den schwerer geschädigten, im subakuten oder chronischen Schock eingehenden Meerschweinchen ist der durch das Reduktionsverfahren erzielbare Ausschlag deutlicher und erstreckt sich auf mehrere Organe als bei im akuten Schock gestorbenen. Die relativ häufiger zu beobachtende Verzögerung durch die Lunge könnte als Folge der durch den Gefäß- und Bronchialkrampf bedingten besonderen Sauerstoffverteilung und nicht etwa als direkte Zellschädigung aufgefaßt werden.

In jenen Fällen von akutem oder chronischem Schock, wo die Untersuchung der Organe keine Verzögerung der Methylenblaureduktion ergeben hat, konnte manchmal noch indirekt durch Prüfung des Reduktionsvermögens der Organe in Gegenwart von Optochin ein positives Resultat erhalten werden, und zwar zeigten die Organe des Schockmeerschweinchens eine stärkere Beeinträchtigung des Reduktionsprozesses durch Optochin als die der Kontrolltiere. Auch hier war bei der Lunge der Effekt deutlicher als bei den anderen Organen.

Bei der Prüfung des Verhaltens der Organe von Tieren, die mit primär wirksamen Substanzen behandelt wurden, wurde der Konzen-

tration der einwirkenden Substanz und der Einwirkungsdauer besondere Beachtung geschenkt. Zur Präparierung von Meerschweinchen wurde Optochin in den Konzentrationen 1: 1000, 1: 5000 und 1: 10 000 angewandt. Die Zeitintervalle von der Präparierung bis zur Prüfung der Empfindlichkeit der Organe gegen Optochin im Methylenblauversuch wurde zwischen 1 und 16 Tagen gewählt. Während bei den mehrmals mit dem Alkaloid vorbehandelten Tieren keine allergische Umstimmung der Organe nachweisbar war, zeigten einzelne der mit dünnen Optochinkonzentrationen (1:10 000) einmal präparierten Meerschweinchen eine erhöhte Empfindlichkeit ihrer Organe gegen Optochin im Methylenblauversuch. Auch ein mit Optochin 1: 1000 vorbehandeltes und nach 16 Tagen im Reduktionsversuch untersuchtes Tier erwies sich als etwas allergisch.

Mit Serumoptochin vorbehandelte Meerschweinchen erlangten keine im Methylenblauversuch nachweisbare Überempfindlichkeit gegen Optochin. Wohl aber kam bei dieser Versuchsanordnung eine Anaphylaxie gegen Serumoptochin zustande. Die mit Serumoptochin präparierten Tiere wiesen nach einer anfänglich gleich stark ausgebildeten Anaphylaxie gegen Serumoptochin bzw. natives Serum später eine quantitativ höhere Empfindlichkeit gegen Serumoptochin auf. Die Annahme einer wesentlichen Modifikation des Serums durch Optochin müßte aber erst durch ausgedehntere Versuchsreihen erhärtet werden.

Zur Prüfung des Verhaltens der tierischen Zellen beim experimentellen Überempfindlichmachen von Bakterien im infiziertem Organismus wurden Meerschweinchen und Mäuse mit Pneumokokken infiziert und mit verschiedenen Optochinkonzentrationen behandelt; hierauf wurden einerseits die aus dem Tierkörper gezüchteten Mikroorganismen, andererseits die tierischen Organe auf ihre Empfindlichkeit gegen Optochin im Methylenblauversuch untersucht. Während es in Übereinstimmung mit *Schnabel* und *Kasarnowsky* leicht gelang, die im Tierkörper kreisenden Pneumokokken mit dünnen Optochinkonzentrationen gegen dieses Alkaloid überempfindlich zu machen, war es kein einziges Mal möglich, eine Hypersensibilität der tierischen Zellen gegen Optochin mittels des Methylenblauverfahrens nachzuweisen. Allerdings betrug die längste Beobachtungsdauer beim infizierten Tier nur 3 Tage.

Literaturverzeichnis.

Abderhalden, Schutzfermente des tierischen Organismus. Berlin 1912. — *Abderhalden* und *Werthammer*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **195**, 487. 1922. — *Arloing, F.*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1922, Nr. 87. — *V. Behring*, Berl. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 6. — *Braun, H.*, und *M. Feiler*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie **21**. 1914. — *Brieger*, Zeitschr. f. Hygiene **19**. 1895. — *Coca, A.*, Hypersensitiveness. Tices practice of med. New York 1920. — *Crouveilhier*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **69**; 1910 und **70**; 1911. —

Curschmann, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 195. — *Doerr*, Handbuch von Kolle-Wassermann. 1913, II². — *Doerr*, Die Anaphylaxieforschung in Weichardts „Ergebnisse" **5**. 1921. — *Jungeblut*, Zeitschr. f. u. Infektionskrankh. **99**, 254. — *Loewi* und *Meyer*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Suppl.-Bd. 1908. — *Manoiloff*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **63**, 564. 1912. — *Meirowsky*, zit. nach Doerr im Handbuch von Kolle-Wassermann. 1913, II². — *Pereira* und *Cabrera*, Rev. de med. y cir. prat. **36**, 169. 1911. — *V. Pirquet*, Allergie. Berlin 1910. — *Richet, Cl.*, *Bachrach* und *Cardot*, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **171** u. **172**. — *Salomonson* und *Madsen*, Annales de l'Inst. Pasteur 1897. — *Schnabel, A.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 20. — *Schnabel, A.*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **96**. 1922. — *Schnabel, A.*, und *Kasarnowsky*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 15. — *Stift*, zit. n. Doerr. — *De Waele*, Biochem. Zeitschr. **30**. 1910. — *Wechselmann*, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 25. — *Wladimiroff*, zit. nach Doerr. — *Wolff-Eisner*, Klinische Immunitätslehre und Serodiagnostik. Jena 1910.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Leipzig. — Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. *W. Kruse.*)

Die Bedeutung der Bestimmung des Abkühlungseffektes für die medizinische Klimatologie.

Von
Professor Dr. **K. W. Jötten.**

Mit 3 Textabbildungen.

In letzter Zeit mehren sich die Arbeiten, die das Streben nach einer für den Mediziner besser verwertbaren Darstellung der Witterungs- bzw. Klimabeobachtungen erkennen lassen. Sie sind wohl fast alle aus der Erkenntnis heraus geschrieben, daß die bisherigen Wetterbeobachtungen und Registrierungen zu sehr den Standpunkt des Meteorologen vertreten und dabei die Einwirkung der Witterung auf den gesunden wie kranken menschlichen Körper fast ganz unberücksichtigt lassen. Für diesen Zweck sind aber die bisher üblichen Aufzeichnungen wenig oder gar nicht brauchbar. Die einzelnen atmosphärischen Vorgänge und Zustände, deren Zusammenwirken die Witterung resp. das Klima eines Ortes bestimmt, werden meist durch Zahlenwerte zum Ausdruck gebracht, die sich aus kürzeren oder längeren Beobachtungen ergeben haben. Hierbei werden vor allem die Mittelwerte berücksichtigt, die die Intensität der Schwankungen nur wenig und außerdem das gleichzeitige Zusammenwirken der verschiedenen Witterungs- und Klimafaktoren gar nicht oder höchst ungenügend hervortreten lassen. Meist ist man sogar darauf angewiesen, sich nur aus der Aufzählung der Temperaturschwankungen im Laufe eines bestimmten Zeitabschnittes ein Bild von dem Witterungscharakter eines Ortes zu machen, während die anderen mitbeteiligten, jedenfalls auch sehr wichtigen Faktoren wie Luftbewegung, Sonnenstrahlung, Luftdruck, Luftfeuchtigkeit, Niederschlagsbildung usw. einer genaueren Wiedergabe kaum genügend gewürdigt werden. An vielen Orten ist man allerdings in den letzten Jahrzehnten schon dazu übergegangen, die Witterungsverhältnisse fortlaufend graphisch darzustellen. Derartige Aufzeichnungen gewähren schon einen vollkommeneren Einblick und bringen namentlich die Intensität der Exkursionen aller gleichzeitig beteiligten Faktoren besser zur Anschauung. Aber solche Darstellungen haben auch noch ihre Mängel insofern nämlich, als selbst gewissenhaft zusammengestellte

Kurven und Diagramme aller in Betracht kommender Faktoren weder allein noch insgesamt einen guten bildlichen Gesamteindruck vermitteln. Dieses würde schon eher zu erreichen sein mit Witterungsdiagrammen, wie sie *Dold* in Shanghai aus den Aufzeichnungen des dortigen Gesundheitsamtes für das Jahr 1913 zur Veröffentlichung gebracht hat.

In diesen Diagrammen, die darauf verzichten, ein zahlenmäßig ganz exaktes Bild zu liefern, sind die Monate auf der Abszisse und die Tage auf der Ordinate angeordnet und die letzteren gleichzeitig in 4-6-stündige Beobachtungszeiten eingeteilt. *Dold* bringt die jeweils vorwiegende Witterung, wie trockenes Wetter, Regen, Schnee oder Frost zum bildlichen Ausdruck, indem er für jede der 4 Wetterarten eine besondere Farbe oder verschieden schwarze Färbung in die entsprechenden Tagesfelder einträgt. Zur hinreichenden Charakterisierung fügt er für jeden Monat noch die mittlere Temperatur und mittlere Feuchtigkeit in 2 oberen Kolonnen hinzu. Unter Zugrundelegung dieses Schemas können dann noch weitere Diagramme angelegt werden, die die Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Sonnenscheindauer usw. in ähnlicher Weise zum Ausdruck bringen.

Die Sinnfälligkeit und Übersichtlichkeit dieser *Dold*schen Diagramme steht außer Frage und werden diese sicherlich für einen großen Teil der in Betracht kommenden Witterungsaufzeichnungen sehr zu empfehlen sein. Handelt es sich aber darum, die typische Witterung eines Ortes erschöpfend zu charakterisieren, so dürften diese Diagramme allein nicht ausreichen. Hierfür müßten entweder die anderen von ihm noch empfohlenen Tafeln gleichzeitig angelegt oder aber mehr Monatsmittelwerte in den oben angebrachten Kolonnen mit angeführt werden, wodurch aber wieder die unmittelbare Eindrucksvermittlung und vor allem die Übersichtlichkeit leiden würde. Zu diesem Zwecke müßten gerade die Witterungsfaktoren, die das typische Ortsklima ausmachen, berücksichtigt und auf einer Tafel bildlich zusammen dargestellt werden.

Derartige zusammenfassende Aufzeichnungen, an vielen Orten gleichzeitig durchgeführt, würden für den Mediziner sicher wesentlich verwertbarer und brauchbarer sein als die bisher üblichen Zusammenstellungen und umfangreichen Zahlenreihen. Der Arzt wird auf diese Weise bei Beurteilung der klimatischen Verhältnisse besonders von Kurorten in seinen therapeutischen Maßnahmen z. B. bei der Verschickung von Patienten eine große Unterstützung finden.

Obwohl der Vorzug dieser neuen *Dold*schen Diagramme unbedingt zugegeben werden muß, so fehlt aber auch dieser Methode der Witterungsdarstellung die Möglichkeit, einen Einblick in die gleichzeitige sich ergänzende Wirkung der verschiedenen Faktoren zu gewinnen. Vor allem lassen sie die Beziehungen der meteorologischen Elemente zum menschlichen Körper mit seiner verhältnismäßig hohen Eigenwärme von ca. 36,5° C nicht erkennen. Ebenso lassen sich aus ihnen auch nicht die *kombinierten Entwärmungsziffern* ersehen, die doch für die medizinische Klimabeschreibung von außerordentlicher Wichtigkeit sind,

zumal gerade die Lebensbedingungen des Menschen durch den Abkühlungseffekt der Atmosphäre sehr stark beeinflußt werden. Zur ausreichenden Charakterisierung eines Ortsklimas müßten daher neben der Berücksichtigung der hauptsächlichsten örtlichen Verhältnisse die wesentlichsten bei der Abkühlung des menschlichen Körpers beteiligten Witterungsfaktoren genau beobachtet und diese womöglich in einer einzigen Ziffer zusammengefaßt werden, die dann die kombinierte Wirkung aller bei der Entwärmung beteiligten Elemente vor allem der Lufttemperatur, Windbewegung, Luftfeuchtigkeit und Sonnenstrahlung darstellen würde.

Dieses suchte als erster *Vincent* mittels Hautmessungen am Menschen durch Bestimmung der „température climatologique" und Ableitung einer bestimmten Formel zu erreichen. Weiter ausgebaut und kritisiert wurden dann diese Versuche von *Heymann, Reichenbach, Br. Lange* und *Hintze.* Wollte man aber für die verschiedensten Orte und Zeiten so vergleichbare und einwandfreie Werte erlangen, so müßte, worauf *Flügge* schon mit Recht hinweist, z. B. stets ein Gleichbleiben der Kleidung, der Nahrungsaufnahme und der Arbeitsleistung Voraussetzung sein. Man wird daher an Stelle des lebenden Körpers schon besser ein Instrument zu diesen Beobachtungen heranziehen, das ungefähr dieselbe Eigenwärme aufzuweisen hat und diese ebenso wie der menschliche Körper nach den jeweils herrschenden Wetterverhältnissen abgibt.

Auf eine derartige Beobachtung der gemeinsamen Wirkung aller in Betracht kommender klimatischer Faktoren hat als erster *Frankenhäuser* hingewiesen und ein Instrument „*Homöotherm*" angegeben, das den Abkühlungseffekt jeder gegebenen Witterungslage als Ganzes in absolutem Maße calorimetrisch festzustellen ermöglichen sollte.

Lange vor ihm hatten schon *Heberdeen,* dann *Osborne* mit gewöhnlichen Thermometern die abkühlende Einwirkung von Temperatur und Wind und später *Schinz, Hiller, Pouillet, Kramer* und aus der *Flügge*schen Schule *v. Schuckmann, Heymann* und *Reichenbach* an besonderen, auf Körpertemperatur vorgewärmten kugeligen oder zylindrischen Gefäßen den überragenden Einfluß von Außentemperatur und Windbewegung für die Wärmeabgabe warmer Objekte dargetan. Die grundlegenden exakten Versuche *Heymanns* hatten auch schon zu dem bemerkenswerten Ergebnis geführt, daß die Wärmeabgabe eines warmen Objektes in bewegter Luft direkt proportional ist dem Produkt aus der Temperaturdifferenz seiner Oberfläche mit der umgebenden Luft und aus der Quadratwurzel der Windgeschwindigkeit. Unberücksichtigt geblieben ist dabei noch der Einfluß der Luftfeuchtigkeit und der Sonnenstrahlung. Eine Bestätigung dieses sog. „Windgesetzes" stellte schon die von *Schierbeck* angegebene austrocknende Wirkung des Windes dar, die gleichzeitig proportional der Quadratwurzel der Geschwindigkeit gefunden wurde. Ebenso bestätigen es die jüngsten Beobachtungen *L. Hills* an seinem *Katathermometer,* einem Alkoholthermometer mit großem zylindrischen Alkoholgefäß, an dem auch nach Erwärmung auf Körpertemperatur die Abkühlung beobachtet wird. Die Messungen werden gleichzeitig an einem unbekleideten und an einem mit befeuchtetem Mousselinelappen umhüllten Instrument vorgenommen. Durch die Bestimmung der „trockenen" und der „feuchten" Abkühlungsgröße (Kataindex) und ihres Verhältnisses zueinander soll nach *Hill* noch die Wirkung der Luftfeuchtigkeit ausgedrückt werden. Die aus den *Hill*schen Versuchen abgeleitete Abkühlungsformel konnte auch schon von *Dorno* in zahlreichen Versuchsreihen bestätigt werden, da sich die in Davos gefundenen

Abweichungen von dieser Formel durch die dünnere Luft der Höhe im wesentlichen erklären ließen. Dieselbe Versuchsanordnung wählte auch schon *Frankenhäuser* bei seinem Homöotherm, der außer den Messungen mit nackter Kupferhaut noch solche mit trocknem und feuchtem Überzuge aus doppeltem Baumwolltrikot vornahm, allerdings um auf diese Weise die physikalische Wirkung der Bekleidung und Benetzung nachzuahmen. Ob aber die hierbei gefundenen Differenzen sich auf die sicher viel komplizierteren Verhältnisse der befeuchteten und bekleideten Haut des Menschen übertragen lassen, möchte ich in Übereinstimmung mit *Flügge* doch wohl in Zweifel ziehen.

Während nun schon mit dem *Hill*schen Katathermometer von anderer Seite größere Reihen bestätigender Versuche vorliegen und weitere zur Zeit noch an anderen Stellen scheinbar auch mit Erfolg (*Baur*-St. Blasien, Beob.-Stat. Arosa) vorgenommen werden, sind mit dem Frankenhäuserschen Instrument, soweit zu übersehen, Nachprüfungen nur solche von *Peters*, Davos, veröffentlicht worden, die die Eigentümlichkeiten des Davoser Hochgebirgsklimas gut in die Erscheinung treten lassen. Im allgemeinen begegnet man in der einschlägigen medizinisch-meteorolog. Literatur (s. b. *Flügge*, *Dorno*, *Br. Lange*, *Reichenbach*) einer ablehnenden Kritik, die den Hauptfehler des Instrumentes darin sehen, daß bei der Abkühlung des Homöotherms die Konvektionsströme des Wassers von der schnell abkühlenden Kupferwandung zur Thermometerkugel nicht gleichmäßig in Rechnung fallen und die geringsten Erschütterungen vor dem Ablesen genügen sollen, den Quecksilberfaden rapid fallen zu lassen. Das sind aber meines Erachtens übertriebene Genauigkeitsskrupel, die bei fortgesetzten Messungen, wenn diese stets in derselben Weise bei genügend feststehendem oder fest aufgehängtem Instrument vorgenommen werden, nicht nötig sind. Erschütterungen werden so stets vermieden und auch die anderen Instrumentfehler werden sich dann, da sie stets dieselben bleiben, nicht allzu störend bemerkbar machen. Außerdem handelt es sich doch im Grunde genommen beim Hillschen wie beim Frankenhäuserschen Apparate um dasselbe Prinzip, insofern nämlich, als beide im Gegensatz zu den gewöhnlich auf Körpertemperatur vorgewärmten Thermometern, an denen die Abkühlung viel schneller und infolgedessen schwerer und ungenauer ablesbar vor sich geht, die Beeinflussung durch die gesamten Witterungsfaktoren viel langsamer registrieren und außerdem durch Vergrößerung der Abkühlungsoberfläche diesen eine größere Angriffsfläche bieten sollen. Ein Fehler, der zuzugeben ist und den beide in gleicher Weise aufweisen, besteht aber darin, daß nur Einzelbeobachtungen mit ihnen anzustellen sind, während die für die Klima- und Witterungsbeschreibung so außerordentlich wichtigen Daueraufzeichnungen nicht möglich sind.

Aber dessen ungeachtet ist schon von meteorologischer Seite angeregt worden, die Beobachtungen am Homöotherm unter die täglichen Termin-

beobachtungen der metereologischen Stationen, wenn auch in etwas abgeänderter Form aufzunehmen, ein Beweis dafür, daß der von *Frankenhäuser* zuerst empfohlenen Beobachtung der gemeinsamen Wirkung der klimatischen Faktoren eine erhöhte Bedeutung zuerkannt wird. Aus diesem Grunde halte ich es auch für angezeigt, meine eigenen Erfahrungen mitzuteilen, die ich mit dem Homöotherm und schließlich auch mit ähnlichen Verzögerungsinstrumenten zuerst im Hochgebirge und später in der Tiefebene zu machen Gelegenheit hatte. Es kam mir vor allen Dingen darauf an, festzustellen, ob es auf diese Weise möglich ist, einmal die Wirkung der einzelnen und dann das Zusammenwirken aller Witterungsfaktoren auf den Abkühlungseffekt zu studieren. Bevor ich hierauf näher eingehe, möchte ich zunächst einmal der Vollständigkeit wegen eine Beschreibung des *Frankenhäuser*schen Instruments und auch eine kurze Übersicht über die von *Frankenhäuser* erzielten Versuchsergebnisse bringen.

Der „*Homöotherm*" ist ein zylindrisches Gefäß aus dünnem Kupferblech von 100 qcm Oberfläche, welches 100 g Wasser enthält, in das ein Thermometer eintaucht. Vor Anstellung der Versuche wird das Instrument auf seiner Kupferhaut durch eine Flamme etwas über 35° erwärmt und dann die zu bestimmende Abkühlungsgeschwindigkeit der Atmosphäre an dem Thermometer abgelesen. Der Versuchskörper soll so eingerichtet sein, daß jeder Grad Temperaturverlust einer Grammcalorie Wärmeverlust pro Quadratzentimeter seiner Oberfläche entspricht. Die Temperaturabnahme, welche das Thermometer pro Minute anzeigt, ergibt demnach den Abkühlungseffekt des Mediums in absolutem Maße der Wärmemenge, der Zeit und der Fläche. Die Messungen werden entweder mit nackter Kupferhaut oder mit einem trockenen oder feuchten Überzuge aus doppeltem Baumwolltrikot vorgenommen, um den Abkühlungseffekt auf warme Körper in unbekleidetem und bekleidetem, in trockenem und feuchtem Zustande zu bestimmen.

Frankenhäuser konnte bei seinen Versuchen feststellen, daß bei 35° Eigentemperatur der Homöotherm in ruhender Luft von 20° 0,3 Cal. und von 2° 1,0 Cal. in einer Minute verlor. Bei bekleidetem Apparat fand er geringere, aber entsprechende Werte. Beim feuchtbekleidetem Instrument waren die Ausschläge größer, standen aber in demselben Verhältnisse wie 1 : 3 (siehe Tab. I). Die Abkühlungs-

Tabelle I.
Originaltabelle *Frankenhäusers.*

Homöotherm	a Luft ruhend	b Leicht bewegt	c Windig	d Luft ruhend	d : a	d : b	d : c	c : a	b : a	c : b
Bekleidet . .	0,2	0,3	0,4	0,6	3,0	2,0	1,5	2,0	1,5	1,3
Nackt . . .	0,3	0,6	1,5	1,0	3,3	1,6	0,6	5,0	2,0	2,5
Feucht . . .	0,8	1,6	2,3	2,4	3,0	1,5	1,0	2,9	2,0	1,4
	bei 20° C			bei 2° C						

geschwindigkeit in ruhender Luft von 2° war durchschnittlich 3 mal größer als bei 20°. Setzte nun *Frankenhäuser* das Homöotherm bei 20° Außentemperatur einer Bewindung von 1 sek/m und einer solchen von 5 sek/m aus, so machte er die Beobachtung, daß bei dem schwächeren Lufthauch eine doppelt so große Abkühlungs-

geschwindigkeit am nackten Versuchskörper eintrat als bei ruhender Atmosphäre. Bei trockenbekleidetem Apparat war der Einfluß geringer, aber noch bedeutend (2 : 3); bei durchnäßter Umhüllung sah er ebenfalls Ausschläge von 1 : 2. Vor allem aber machte sich der abkühlende Einfluß des Windes bei 5 Sekundenmeterstärke bemerkbar. Am nackten Versuchsobjekt war er $1^1/_2$ mal so stark wie der eines Temperatursturzes von 18°, während bei durchnäßter Umhüllung annähernd ebenso schnell dieselbe Abkühlung erfolgte wie bei 2° und ruhender Luft. Nur bei bekleidetem Homöotherm erreichte dieser Wind nicht den Einfluß eines Temperatursturzes von 18°.

Da aber plötzliche Temperaturunterschiede von 18° unter einigermaßen normalen klimatischen Verhältnissen zu den Seltenheiten gehören, so zieht *Frankenhäuser* auf Grund der eben mitgeteilten Zahlen den Schluß, daß die Luftbewegungen, die in unseren Klimaten regelmäßig und häufig auftreten, einen größeren Einfluß auf den Abkühlungseffekt des menschlichen Körpers haben als die Temperaturschwankungen. Die Lufttemperaturen haben deshalb an und für sich auf den Abkühlungseffekt nicht den maßgebenden Einfluß, der ihnen zugeschrieben wird.

Diese Versuche *Frankenhäusers* habe ich zunächst unter anderen klimatischen Verhältnissen gelegentlich eines längeren Aufenthaltes im Hochgebirge (Arosa) in 1850 m Höhe bei einem durchschnittlichen Luftdruck von 605,0 mm wiederholt. Die Versuchsbedingungen blieben dabei genau dieselben.

Um zunächst nur die Einwirkung des verminderten Luftdruckes festzustellen, wurden die Versuche, in einem geschlossenen Raume, der nicht den direkten Sonnenstrahlen ausgesetzt war, einmal bei 20° und dann bei 2° zunächst bei ruhender Luft vorgenommen; weiter bei Luftbewegung unter Zuhilfenahme eines elektrischen Ventilators nach jedesmaliger vorheriger genauer Feststellung der Windstärke an der Aufstellungsstelle des Homöotherms. Die bei beiden Versuchsreihen erhaltenen Zahlen sind in der beigegebenen Tabelle II zusammengestellt.

Tabelle II.
Messungen mit dem Homöotherm in 1850 m Höhe und etwa 605,0 mm Luftdruck.

Homöotherm	A. Im geschlossenen Raume				B. Bei Sonnenschein			
	a Luft ruhend	b 1 sek/m	c 5 sek/m	d Luft ruhend	a Luft ruhend	b 1 sek/m	c 5 sek/m	d Luft ruhend
Bekleidet	0,33	0,55	0,75	0,8	0,22	0,35	0,5	0,6
Nackt	0,36	0,8	1,6	1,1	0,27	0,54	1,3	0,88
Feucht	0,75	1,3	1,8	1,9	0,62	1,22	1,6	1,7
	bei 20° C.			bei 2° C	bei 20° C			bei 2° C

Bei dem Vergleiche der im Hochgebirge gefundenen Abkühlungswerte mit denen der Tiefebene fällt zunächst auf, daß sie sich sowohl bei ruhender wie bewegter Luft in geringeren Ausschlagbreiten bewegten als die *Frankenhäuser*schen Zahlen, und ebenso waren auch die Unterschiede zwischen nacktem, bekleidetem und befeuchtetem Homöotherm

nicht so erheblich. Infolge des niederen Luftdruckes und der dadurch erleichterten Verdunstung waren, wie zu erwarten, beim nackten und bekleideten Instrument bei 20° und 2° C Umgebungstemperatur bei ruhender Luft die Calorienverluste etwas größer und ebenso auch bei den Bewindungsversuchen mit Ausnahme beim nackten Instrument und 5 sek/m Windstärke. Hier verursachte die Bewindung einen relativ nicht so erheblichen Calorienverlust im Vergleich zu den *Frankenhäuser*schen Ergebnissen in der Tiefebene (4,5 : 5,0fache Verstärkung gegenüber den Windstilleziffern). Ganz abweichend waren aber die Ergebnisse beim befeuchteten Apparat sowohl bei ruhender wie bewegter Luft. Es waren hier durchweg geringere Wärmeverluste zu erheben, obwohl gerade im Gebirge bei dem niederen Luftdruck die Wasserdampfabgabe von der feuchten Fläche hätte erheblich höher sein müssen. Diese abweichenden Beobachtungen könnten vielleicht auf ein fehlerhaftes Arbeiten des Instrumentes zurückzuführen sein, viel eher ist aber die Beschaffenheit des Umhüllungsstoffes (doppelter Baumwolltrikot), seine verschiedene Dicke und Porosität, ferner die Größe des zwischen ihm und der Apparatwand befindlichen Luftraumes, vor allem aber der verschiedene Grad der Durchfeuchtung verantwortlich zu machen. Es sind brauchbare und exakte Vergleichsziffern auf diese Weise nur schwer zu erzielen. Schließlich spielen hierbei auch verschiedene Luftfeuchtigkeitsgrade eine nicht unerhebliche Rolle. Meine Versuche sind alle bei ungefähr 40% relativer Feuchtigkeit, also ziemlich trockener Luft angestellt, *Frankenhäuser* macht in dieser Hinsicht leider keine genauen Angaben.

Sodann wurden die Versuche weiter auf die Beeinflussung des Abkühlungseffektes ausgedehnt, die außer durch den verminderten Luftdruck durch die Sonnenwärme resp. Sonnenstrahlung hervorgerufen wird. Zu diesen Beobachtungen waren die sonnenhellen Wintertage außerordentlich geeignet, da bei klarblauem Himmel auf den windgeschützten Liegehallen fast völlige Windstille herrschte und dort in den Mittagsstunden bei strahlendem Sonnenschein ziemlich hohe Temperaturen vorzuherrschen pflegten. Der Homöotherm wurde im Innern einer Liegehalle gegen direkte Sonnenstrahlen geschützt aufgestellt und die Versuche des Mittags bei ca. 20° C ausgeführt (wirksam waren aber auch die von den weißen Schneeflächen reflektierten Sonnenstrahlen, so daß hier wohl auch von der Wirkung der Sonnenstrahlen gesprochen weden kann). Die Versuchsanordnung gestaltete sich dabei ebenso wie vorher. Die Ergebnisse sind in Tabelle II B. zusammengestellt.

Im bekleideten, nackten und befeuchteten Zustande ließen sich an dem Thermometer Kalorienverluste feststellen, die durchwegs kleiner waren als die Abkühlungswerte der Tiefebene und des Hochgebirges

ohne Einwirkung der direkten Sonnenwärme. Erwähnenswert erscheint mir noch die Beobachtung, daß unter Einwirkung der Sonnenwärme die Calorienverluste bei nacktem wie bekleidetem Instrument nicht erheblich voneinander abwichen, eine Erscheinung, die zur Erklärung des gefahrlosen Aufenthaltes selbst Kranker im Freien mitten im Winter ohne besonders warme Kleidung beitragen könnte.

Sodann konnten an sonnenhellen Tagen in den Vormittagsstunden auf derselben windgeschützten Liegehalle die gleichen Versuche bei nur 2° Außentemperatur angestellt werden. Auch hierbei wieder ein Zurückbleiben der Abkühlungswerte hinter den entsprechenden der beiden anderen Versuchsreihen (s. Tabelle I und II A).

Diese Versuche haben somit in Übereinstimmung mit *Frankenhäuser* und anderen früher erwähnten Autoren ergeben, daß die Lufttemperaturen an und für sich nicht den maßgebenden Einfluß auf die Abkühlung warmer Objekte haben. Vielmehr spielt der Wind eine überragende Rolle, daneben muß, wie bisher gezeigt werden konnte, auch dem Luftdruck und der direkten Sonnenwärme eine beachtenswerte Wirkung zugesprochen werden.

Außer diesen Witterungsfaktoren sind hierbei aber sicher noch andere beteiligt, wie z. B. die schon früher erwähnte *Luftfeuchtigkeit resp. die Lufttrockenheit*, da das Maß der Wärme- resp. Wasserdampfabgabe vom Körper auch hiervon quantitativ abhängig ist und bekanntlich gerade im Hochgebirge vor allem bei den dort vorherrschenden Temperaturen unter 15° durch feuchte Luft eine größere Wärmeabgabe durch Strahlung und Leitung im Vergleich zu trockner und kalter Luft zustande kommt. Auf diese und noch andere Faktoren näher einzugehen, fehlte mir leider die erforderliche Apparatur und die Möglichkeit genauerer Versuchsanordnung.

Ohne die Beteiligung jedes einzelnen Witterungfaktors in seiner Beeinflussung des Abkühlungseffektes näher zu verfolgen, konnte aber doch eine sich über längere Zeit erstreckende Beobachtung mit dem Homöotherm unter gleichzeitiger genauester Registrierung der hauptsächlichsten Witterungseinflüsse darüber Aufschluß geben, ob unter ihrer gemeinsamen Einwirkung die Abkühlungsziffern Abweichungen von den bisher gemachten Erfahrungen erkennen ließen. Diese Beobachtungen wurden morgens 10 Uhr, mittags 2 Uhr und abends 6 Uhr angestellt. Der Homöotherm wurde hierbei stets mit feuchtem Baumwolltrikot umhüllt, nachdem zunächst in einer orientierenden Versuchsserie[1]), die jedesmal hintereinander mit nacktem, trocknem und feucht umhülltem Instrument angestellt war, beobachtet werden konnte, daß, wie im Gebirge ja auch zu erwarten, der befeuchtete Homöotherm erheblichere

[1]) Die umfangreichen Zahlenreihen und Kurventafeln sind zwecks Raum- und Kostenersparnis fortgelassen.

Ausschläge zeigte, sobald die Luft erhöhte Luftfeuchtigkeitsgrade aufzuweisen hatte. Die Wahrnehmungen am nackten und trocken umhülltem Instrument ließen die Beeinflussung durch diesen Witterungsfaktor nicht so deutlich in die Erscheinung treten.

Um nun wenigstens einwandfreie, einigermaßen verwertbare Abkühlungsziffern mit dem feucht umhüllten Versuchskörper zu erhalten, wurde stets derselbe Baumwolltrikotlappen benutzt und bei diesem immer auf einen möglichst gleichmäßigen Durchfeuchtungsgrad geachtet. Trotzdem waren hier Unterschiede nicht zu vermeiden und es mußte infolgedessen mit gelegentlich abweichenden Resultaten gerechnet werden. Das Ergebnis dieser Beobachtungsreihe läßt sich dahin kurz zusammenfassen, daß in Übereinstimmung mit den früheren Versuchen der Abkühlungseffekt im allgemeinen umgekehrt proportional ist der Temperaturzunahme und allgemeiner günstiger Wetterlage (Vorherrschen von Sonnenschein und geringem Bewölkungsgrad), dagegen parallel geht der Windstärke und dem Feuchtigkeitsgehalt der Luft. (Die Ausschläge am Barometer waren so wenig erheblich, daß sie für die Beurteilung der einzelnen Tagesschwankungen kaum in Berücksichtigung gezogen werden konnten.) Daß günstige allgemeine Wetterlage und größere Lufttrockeheit den Abkühlungseffekt günstig beeinflußten, konnte an einer Reihe von Beobachtungsterminen festgestellt werden, an denen nach den bisherigen Erfahrungen entsprechend den jeweils herrschenden Temperatur- und Windverhältnissen die Abkühlungsziffern hätten größer sein müssen.

Diese fortlaufenden Beobachtungen haben somit erkennen lassen, daß außer *Temperatur, Luftdruck und Wind auch die allgemeine Wetterlage und die Luftfeuchtigkeit bei der gemeinsamen Beeinflussung der Abkühlung warmer Objekte eine bestimmte fördernde oder hemmende Rolle spielen.* Inwieweit hier aber eine Gesetzmäßigkeit vorlag und diese sich vermittels des Homöotherms feststellen ließ, konnten erst weitere Versuche ergeben.

Daß bei den Witterungsbeobachtungen mit dem Homöotherm eine gewisse Gesetzmäßigkeit vorliegt, scheint mir aus Versuchen hervorzugehen, die ich in den letzten 3—4 Jahren im Hygienischen Institut in Leipzig angestellt habe. Der erste Teil derselben wurde wieder mit dem *Frankenhäuser*schen Instrument allein, immer auf einer festen Unterlage aufgestellt, in demselben Raume und möglichst bei nicht zu verschiedenen Luftfeuchtigkeitsgraden, die um ca. 40% rel. schwankten, vorgenommen. Zunächst erstreckten sich die Beobachtungen auf den Abkühlungseffekt, der lediglich durch verschiedene Umgebungstemperaturen hervorgerufen wurde. Die bei der Abkühlung des auf ca. 36° vorgewärmten Homöotherms von 35° an abwärts in 1 Min. erhaltenen Calorienverluste sind in Tabelle III zusammengestellt und außerdem

Tabelle III.

Beobachtungen am Homöotherm bei Abkühlung von 35—34° C.

a

Außentemperatur i. Grad	0-m-Wind	1-sek/m-Wind		2,5-sek/m-Wind		5-sek/m-Wind		Relative Feuchtigkeit in %
			1 : 0		2,5 : 0		5 : 0	
3	0,8 Cal.	1,82	2,3 ×	2,56	3,12×	3,3	4,12×	37
9	0,6 „	1,50	2,5 ×	1,98	3,3 ×	2,5	4,16×	47
13	0,46 „	1,18	2,56×	1,6	3,4 ×	2,0	4,3 ×	46
16	0,38 „	1,0	2,6 ×	1,33	3,5 ×	1,7	4,5 ×	40
21	0,27 „	0,59	2,2 ×	0,86	3,2 ×	1,23	4,5 ×	35
24,3	0,18 „	0,43	2,4 ×	0,61	3,4 ×	0,94	5,2 ×	39

b

Außentemperatur i. Grad	0-m-Wind	1-sek/m-Wind		2,5-sek/m-Wind		5-sek/m-Wind		Relative Feuchtigkeit in %
			1 : 0		2,5 : 0		5 : 0	
7	0,7 Cal.		—	2,2	3,1 ×	3,0	4,3 ×	100
9	0,65 „		—		—		—	100
11	0,6 „	1,4	2,2 ×	1,8	3,0 ×	2,4	4,0 ×	100
14,7	0,41 „	1,15	2,8 ×	1,5	3,65×	1,93	4,82×	100
16	0,38 „	0,95	2,5 ×	1,32	3,47×	1,73	4,55×	100
21	0,22 „	0,80	3,6 ×	0,99	4,5 ×	1,4	6,36×	100
24,3	0,11 „	0,44	4,0 ×	0,78	7,09×	1,0	9,1 ×	100

in einem Ordinatensystem graphisch zur Darstellung gebracht (s. Abb. 1), in dem auf der Abszisse die Umgebungstemperaturen und auf der Ordinate die Calorienverluste eingetragen sind. Es ergab sich eine ganz wenig nach oben offene Kurve, die von einem Calorienverlust von 0,8 bei 3° C ganz allmählich abfällt bis auf 0,18 Cal. bei 24,3° C Umgebungstemperatur. Alle Zahlen konnten unter strengster Wahrung derselben Versuchsbedingungen und unter peinlichster Vermeidung von Erschütterungen des Versuchskörpers bei mehrmaliger Wiederholung fast immer in gleicher Höhe erhoben werden.

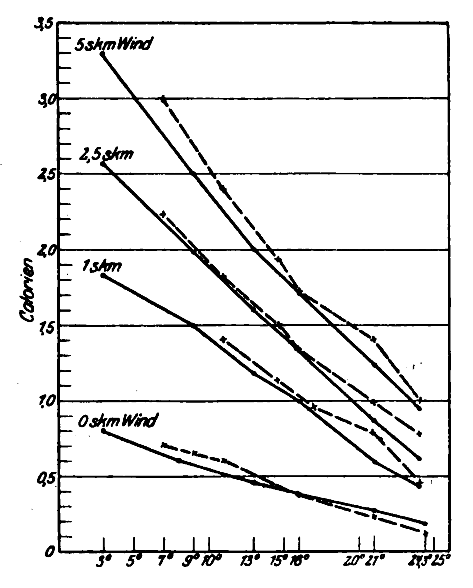


Abb. 1. Calorienverlust an Frankenhäusers „Homöotherm" bei 40—50 proz. relativer Feuchtigkeit und verschiedener Windstärke.
•———• = bei 40—50% } relativer
×------× = bei 100% } Feuchtigkeit

Anders dagegen gestaltet sich das Ergebnis, wenn bei

derselben Versuchsanordnung durch vorherige Aufstellung eines Dampftopfes im Nebenraume und Einleitung vermittels eines Rohres die Luft des Versuchsraumes maximal mit Wasserdampf gesättigt war. Wie aus der beigegebenen Tabelle III und der Kurve (Abb. 1) zu ersehen ist, waren bei Wasserdampfsättigung und niedrigen Umgebungstemperaturen (z. B. bei 9 und 13°) die Abkühlungswerte erhöht. Dagegen war bei den Temperaturen über 20° eine Verzögerung der Wärmeabgabe festzustellen. Eine Beobachtung, die sich durchaus deckt mit Erfahrungen, die man häufiger bei Aufenthalt in warmer Luft bei gleichzeitig herrschender hoher Luftfeuchtigkeit hat machen können. Bekanntlich kann es dann zum Bilde der Wärmestauung kommen.

Viel ausgesprochener tritt aber die Beeinflussung der Abkühlungswerte in die Erscheinung, wenn man den *Frankenhäuser*schen Apparat gleichzeitig noch schwächerer oder stärkerer Bewindung aussetzt. Bei diesen Beobachtungsreihen wurde die Versuchsanordnung nur dadurch geändert, daß in ca. 1 m Entfernung vom Homoötherm ein elektrischer Pulsionsventilator aufgestellt wurde, wie er bei dem bekannten zur Serumtrocknung verwandten Faust-Heimschen Trocknungsapparat Verwendung findet. Zu diesem Zwecke wurde nur der Trockenkasten abmontiert. Der vermittels des Ventilators entwickelte Tangentialwindstrom konnte dann nach Einschaltung des Stromkreises nach Durchtritt durch das 48 cm lange und 8 cm weite Kupferrohr auf den Versuchskörper direkt einwirken. Außerdem hatte man es durch die vorhandene Stromregulierung in der Hand, die verschiedenen Windstärken zwischen 1 und 5 sek/m ziemlich befriedigend zu variieren. Die in den verschiedenen Reihen zur Prüfung herangezogenen Windstärken von 1, 2,5 und 5 sek/m wurden vor Anstellung eines jeden Versuchs vermittels eines guten erprobten Anemometers am Standort des Homöotherms genau eingestellt.

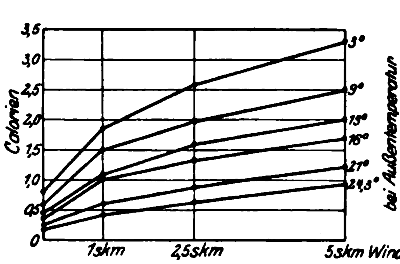


Abb. 2. Calorienverlust des Homöotherms bei Abkühlung von 85–84° C, bei Windstille, bei 1, 2,5 u. 5 sek/m-Wind u. verschiedener Außentemperatur.

Aus den beigegebenen Zahlen (in Tabelle III) und Kurven (Abb. 1) geht hervor, daß bei ca. 40% relativer Feuchtigkeit die bei ruhender Luft gefundenen Abkühlungswerte durch einen 1m-Wind durchschnittlich um das ca. $2^1/_2$fache, durch einen 2,5 m-Wind um das ca. $3^1/_2$fache und durch einen 5-m-Wind um das $4^1/_2$fache vergrößert werden. Kurvenmäßig kommt das darin zum Ausdruck, daß die Windabkühlungskurven mit wachsender Windstärke höher und bedeutend steiler verlaufen als die Kurve, die bei Windstille und gleichen Umgebungstemperaturen

aufgenommen wurde. Daß hierbei eine Gesetzmäßigkeit vorliegt, geht sowohl aus den mitgeteilten Zahlen und Kurven hervor, kommt aber noch besser zum Ausdruck, wenn man in einem Ordinatensystem auf der Abszisse die Windstärken von 0 nach rechts und auf der Ordinate die abgegebenen Wärmemengen in regelmäßigen Abständen von 0 an aufsteigend einträgt (s. Abb. 2). Man erhält dann für jeden einzelnen Temperaturgrad von der Ordinate an aufsteigende, nach unten offene Kurven, die um so niedriger und flacher verlaufen, je höher die Umgebungstemperaturen sind. Außerdem tritt in ihnen auch die relativ stärkere Wirkung der schwächeren Winde durch die zunächst steilere Erhebung der Kurven von 0—1 sek/m-Wind in die Erscheinung, während von da an mit zunehmender Windstärke eine allmählich zunehmende Abflachung zu beobachten ist, eine Wahrnehmung, die bereits früher von *Heymann* in ähnlichen, überaus eingehenden und überzeugenden Versuchen gemacht werden konnte. Die mitgeteilten Ziffern konnten bei peinlichster Wahrung derselben Versuchsbedingungen fast immer ohne allzu große Schwankungen in öfter wiederholten Versuchen erhoben werden, so daß schließlich vor Anstellung der Wiederholungsversuche die zu erwartenden Abkühlungswerte verausgesagt werden konnten. Ebenso ließ sich bei einer bestimmten Temperatur und gleichmäßiger relativer Luftfeuchtigkeit nach der Bestimmung der Abkühlungsziffer die Windstärke aus diesem Versuchsresultat ableiten. Der Homöotherm konnte so gewissermaßen auch als Anemometer Verwendung finden.

Daß aber auch der Luftfeuchtigkeit eine nicht unwesentliche Rolle für den Abkühlungseffekt zukommt, geht aus den folgenden Bewindungsversuchen ohne Zweifel hervor, die alle bei 100% relativer Feuchtigkeit angestellt wurden. Die dabei gewonnenen Zahlen und vor allem die daraus sich ergebenden Kurven zeigen zwar einige abweichende Schwankungen, die wohl auf kaum vermeidbare Fehler in der Versuchsanordnung zurückzuführen sind. Wie auch schon bei den früheren Versuchen festzustellen war, konnte eine gewisse Unregelmäßigkeit in der durch den Flügelventilator erzeugten Windstärke besonders bei den schwächeren Windströmen beobachtet werden, die natürlich gelegentlich zu Schwankungen in den Beobachtungsresultaten führen mußten. Jedenfalls ließ sich auch hier eine Gesetzmäßigkeit feststellen insofern nämlich, als bei dieser Versuchsserie stets Abkühlungsziffern gefunden wurden, die über den bei ca. 40% rel. Luftfeuchtigkeit erhaltenen lagen. Außerdem war bei 20 und mehr Grad die abkühlende Wirkung sowohl der schwächeren wie der stärkeren Winde im Verhältnis zu den bei Windstille gefundenen Größen erheblich größer. Dieses Anwachsen der Abkühlungsgröße erfolgte entsprechend dem Ansteigen der Außentemperatur mit steigender Progression, so daß z. B. bei 24,3° Außentemperatur

und 100 proz. Feuchtigkeit der Abkühlungseffekt des Windes im Verhältnis zur Windstille ungefähr schon doppelt so groß gefunden wurde als bei den Parallelbeobachtungen bei nur ca. 40 proz. Luftfeuchtigkeit. Diese Unterschiede waren dagegen bei 21 ° Außentemperatur noch nicht so erheblich.

Überblickt man nun diese Versuchsergebnisse, so wird man eine Gesetzmäßigkeit bei allen diesen Homöothermmessungen nicht leugnen können. Es ist aber noch nicht daraus zu ersehen, ob nicht doch Fehler unterlaufen sind, die auf die von verschiedener Seite bemängelte Konstruktion des Instrumentes zurückzuführen wären. Es war deshalb von Interesse, in weiteren Versuchen Parallelmessungen mit ähnlichen Instrumenten anzustellen, die dann zu gleichen oder erheblich abweichenden Ergebnissen führen mußten. Da, wie schon früher erwähnt, der Homöotherm als ein einfaches Verzögerungsthermometer aufzufassen ist, so war zu erwarten, daß gleichzeitig angestellte Untersuchungen mit Thermometern, die nicht zu schnell auf Temperaturschwankungen usw. reagierten, zu denselben resp. entsprechenden Ausschlägen führen mußten. Gleichzeitig konnte auch auf diese Weise entschieden werden, ob zur Bestimmung des Abkühlungseffektes sich Beobachtungen an gewöhnlichen Thermometern eigneten, nachdem dieses bereits von anderer Seite (*Grosse*) empfohlen ist.

Als geeignet hierzu erwies sich das trockene Thermometer des *August*schen Psychrometers und ein besonders konstruiertes Instrument, das an Stelle der sonst üblichen Quecksilberkugel ein zylindrisches Quecksilbergefäß von je 2,5 cm Umfang und Höhe aufzuweisen hatte. Die beiden Instrumente wurden bei allen Versuchen zunächst auf ca. 37 ° C erwärmt und nun vermittels einer Stoppuhr die Zeit festgestellt, die der Quecksilberfaden nötig hatte, um den Zwischenraum von 35 auf 34 ° C zurückzulegen. In gleicher Weise wurde auch am *Frankenhäuser*schen Homöotherm der Zeitraum bestimmt, den die Abkühlung von 35 auf 34 ° C erforderte. Es war so nicht nötig, vor Anstellung dieser Vergleichsversuche an den einzelnen Thermometern den Calorienverlust pro Quadratzentimeter Oberfläche Quecksilbergefäß festzustellen, da auf diese Weise schon ausreichende Vergleichswerte zu erhalten waren. Die Versuchsanordnung blieb sonst wie bei den früheren Reihen. Die in der Tabelle IV übereinander eingetragenen Zahlenreihen zeigen eine befriedigende Übereinstimmung und lassen bei Eintragung in entsprechende Koordinatensysteme[1]) die durch Einteilung der X-Achse in Temperaturgrade von 0 an, von links nach rechts und der Y-Achse in Zeiteinheiten von 0 an von unten nach oben aufsteigend angelegt sind, nach oben offene mit zunehmenden Wärmegraden ansteigende Kurven erkennen, die bei allen 3 Beobachtungsreihen den gleichen

[1]) Kurventafeln zwecks Raumersparnis weggelassen.

Tabelle IV.
Vergleichszahlen gewonnen
a) mit *Frankenhäusers* Homöotherm.

Außen-temperatur in Grad	Windstille	1-sek/m-Wind	2,5-sek/m-Wind	5-sek/m-Wind	Relative Feuchtigkeit in %
3	75 Sek.	35 Sek.	27 Sek.	18 Sek.	37
9	100 „	39 „	30 „	25 „	47
13	130 „	55 „	40 „	30 „	46
16	160 „	60 „	45 „	35 „	40
21	215 „	75 „	60 „	40 „	35
24,3	330 „	125 „	85 „	65 „	39
b) mit August-Psychrometer-Thermometer.					
7	8,2 Sek.	3,8 Sek.	2,4 Sek.	1,6 Sek.	67
10,5	8,6 „	4,2 „	2,6 „	1,9 „	50
11,4	10 „	4,8 „	3,2 „	2 „	52
13,4	11,5 „	—	—	2,2 „	54
16	13 „	5,5 Sek.	3,3 Sek.	2,5 „	45
20	16,6 „	7 „	4,5 „	3,2 „	67
28	40 „	13,8 „	11 „	6,8 „	50
c) mit Quecksilber-Thermometer (zylindrisches Gefäß 2,5 : 2,5).					
7	7 Sek.	2,6 Sek.	2 Sek.	1,3 Sek.	61
10	7,8 „	2,8 „	2 „	1,4 „	50
13,5	8,4 „	3,4 „	2,4 „	1,5 „	37
16	8,6 „	4 „	2,6 „	1,6 „	40
21	13,2 „	6,2 „	4 „	2,6 „	35
25,5	20 „	7,6 „	5,5 „	3,8 „	80
27,5	26 „	9,2 „	7 „	4,7 „	45

Verlauf zeigen, wenn auch die Exkursionen entsprechend der verschiedenen Größe der Beobachtungskörper resp. ihrer Abkühlungsfläche und Abkühlungsmasse verschieden groß sind. Außerdem ist auch der Abstand der Windstillenkurven von den verschiedenen Bewindungskurven bei allen 3 Versuchskörpern insofern übereinstimmend, als in allen Fällen der Unterschied zwischen 0 und 1 m Windstärkenwirkung am größten ist. Dieses wird noch deutlicher, wenn man in weiteren Koordinationssystemen auf den X-Achsen die verschiedenen Windstärken und auf den Y-Achsen die Zeiteinheiten einträgt[1]). Durch Eintragung der Abkühlungsziffern und durch Verbindung der verschiedenen zu jeder einzelnen Beobachtungstemperatur gehörenden Punkte erhält man dann auf allen 3 Koordinatentafeln in gleicher Weise von der Y-Achse nach rechts und unten verlaufende, nach oben offene Kurven, denen allen zunächst ein steiler Abfall von 0—1-sek/m-Windstärke eigen ist, um dann eine allmähliche Abflachung bis 2,5-sek/m-Windstärke anzunehmen, die bis zu 5 skm Windstärke noch flacher wird. Mit anderen Worten hat auch diese Beobachtung mit allen 3 Versuchskörpern in

[1]) S. Fußnote S. 90.

gleicher Weise die schon früher mit dem Homöotherm allein gemachten Erfahrungen von der *relativ stärkeren Wirkung schwächerer Winde auf den Abkühlungseffekt warmer Objekte* bestätigt.

Es wäre nur noch auf geringe Abweichungen, die sich bei den Beobachtungen mit dem Homöotherm ergaben, hinzuweisen einmal gegenüber den Orginalzahlen *Frankenhäusers*. Bei allen Versuchsreihen war nämlich wieder die Wirkung der 5-sek/m-Windstärke nicht so stark im Verhältnis zu den bei Windstille erhobenen Ziffern. Es konnte auch hier durchschnittlich wieder nur eine $4^1/_2$fache Steigerung des Abkühlungseffektes gefunden werden, während *Frankenhäuser* selbst diese 5fach erhöht fand. Weiter ließ sich bei den Beobachtungen an beiden Thermometern durchwegs eine etwas größere Wirkung derselben Windstärke feststellen, indem hier die Wirkung durchschnittlich ungefähr auf das $5^1/_2$fache gesteigert wurde. Dieses Ergebnis nähert sich auch viel eher den *Heymann*schen Befunden, der bei seinen Windversuchen eine 5,9fache Erhöhung des Abkühlungseffektes durch einen 5-sek/m-Wind beobachtete. Allerdings stellt dieses Resultat nur das Mittel aus 2 Beobachtungen bei 14,5 und 16° Außentemperatur dar. Daß aber auch bei *Heymanns* Versuchen derartige Schwankungen bei ein und derselben Windstärke vorkamen, zeigt seine Tabelle 8 (S. 221 Ztschr. f. Hygiene *46*) bei den 3-m-Windversuchen; die dort mitgeteilten 7 Versuchsergebnisse schwanken bei einem Mittel von 4,5 zwischen 3,82 und 4,97. Zudem konnte *Heymann* bei 2 Versuchen mit nur 2-sek/m-Wind mit 3,94 und 4,16 eine ebensolche starke Wirkung hervorrufen. Es besteht also bei den Thermometerversuchen eine ziemliche Übereinstimmung mit denen *Heymanns*, wohingegen mit dem Homöotherm bei stärkerer Bewindung schon abweichende Resultate zu erheben waren.

Während nach diesen Vergleichsversuchen einerseits ein befriedigendes gleichmäßiges Arbeiten des Homöotherms nicht mehr in Abrede zu stellen ist, so lassen sie andererseits auch erkennen, daß zu Bestimmung des Abkühlungseffektes sicher ebenso gut ein nicht zu schnell registrierendes Thermometer benutzt werden kann. In einer 2. Versuchsserie trat dies ebenfalls in die Erscheinung, in der nämlich im Freien bei der jeweils herrschenden Wetterlage Messungen mit dem Homöotherm und gleichzeitig mit dem zylindrischen Quecksilbergefäß-Thermometer vorgenommen wurden. Neben gleichzeitiger Registrierung der Lufttemperatur, der durchschnittlich herrschenden Windstärke, der relativen Luftfeuchtigkeit (*Assmann*) und der übrigen allgemeinen Wetterlage wurden an jedem Beobachtungstermine die Zeiten festgestellt, die zur Abkühlung des Homöotherms und des Thermometers 1. von 35 auf 34° und 2. von 35 auf 30° C nötig waren. Da aber die hierzu erforderlichen Zeiträume am Thermometer viel kürzer waren als am Homöotherm, so wurden die Messungen am Thermometer immer

2 mal wiederholt und dann der Durchschnitt dieser 3 Messungen als Abkühlungszeit registriert. Auf diese Weise wurden 4 Kurven erhalten, die in der Abb. 3 zur Wiedergabe gebracht sind und eine große Übereinstimmung in ihrem Verlauf erkennen lassen. (Zufällig wehten auch an allen Beobachtungsterminen nur verhältnismäßig schwache Winde [maximal 2,8 sek/m], so daß erheblichere Abweichungen, wie sie durch stärkere Windstöße von 5 skm entsprechend den früheren Mitteilungen evtl. zu erwarten waren, bei

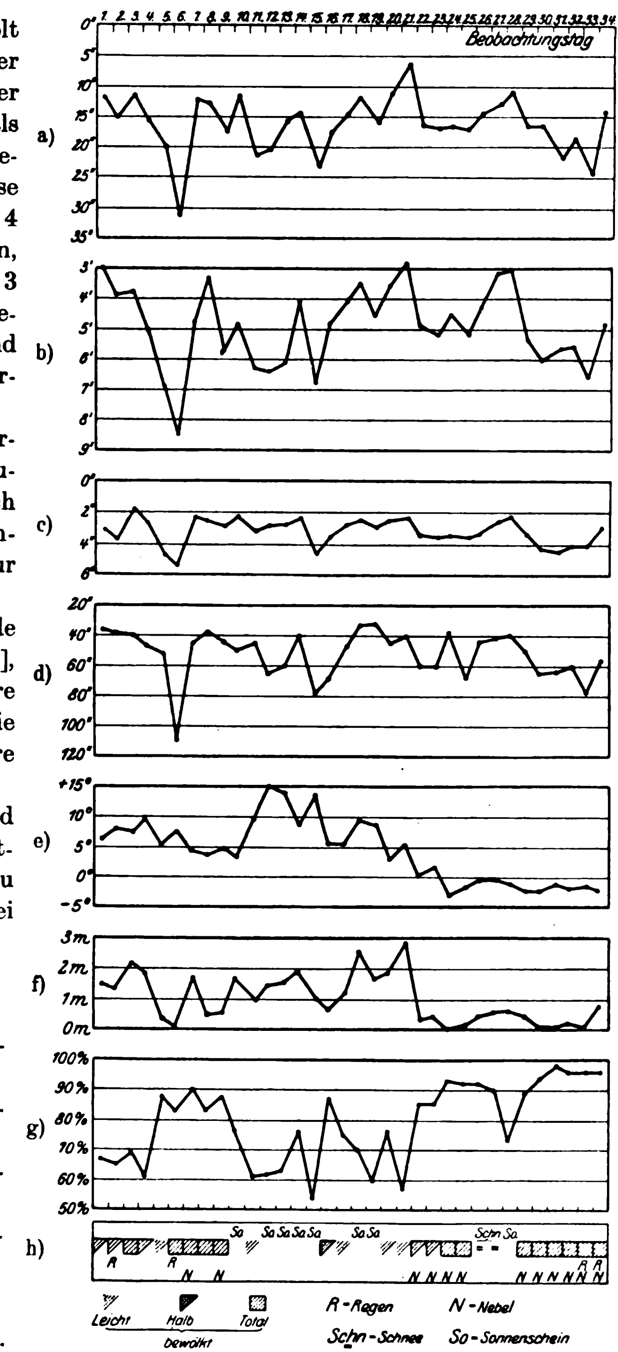


Abb. 3.

Kurvenerklärung:
a) **Abkühlung von 35—30° C Quecksilberthermometer.**
b) **Abkühlung von 35—30° C Homöotherm.**
c) **Abkühlung von 35—34° C Quecksilberthermometer.**
d) **Abkühlung von 35—34° C Homöotherm.**
e) **Lufttemperatur.**
f) **Windstärke.**
g) **Luftfeuchtigkeit (rel.).**
h) **Allgemeine Wetterlage.**

diesen Vergleichreihen nicht störend in die Erscheinung treten konnten). Diese Übereinstimmung ist besonders weitgehend bei den beiden oberen Kurven, die die Abkühlungszeiten von 35—30° C wiedergeben, während sie für die beiden anderen Kurven nicht so eklatant ist. Das ist meines Erachtens auf die manchmal ganz kurze Zeitdauer zurückzuführen, während der am Thermometer die Abkühlung von 35 auf 34° vor sich geht. Geringe Versehen des Beobachters bedingen Fehlnotierungen, die sich hier selbst schon bei Bruchteilen von Sekunden bemerkbar machen können. Außerdem können selbst bei genauester Registrierung und peinlichst exaktem Arbeiten mit dem Thermometer auch unter sich sehr abweichende Resultate erhoben werden je nach den gerade herrschenden Winden, vor allem, wenn sie nur in verhältnismäßig kurzen Stößen auftreten. Es sind deshalb schon länger dauernde Beobachtungen empfehlenswert, die sich mindestens auf die Dauer der Abkühlung von 35 auf 30° C erstrecken müßten und mehrmals hintereinander anzustellen wären. Auch würde es sich dann empfehlen, nicht die Abkühlungszeit festzustellen, während der sich das Thermometer von 35 auf 30° abkühlt, sondern, um den Wärmeverlust in einer bestimmten Zeiteinheit direkt zu bestimmen, erscheint es ratsamer, analog dem Vorgehen *Frankenhäusers* am Homöotherm, auch für das jeweils zu benutzende Beobachtungsthermometer zunächst für jeden Grad Temperaturverlust den Calorienverlust pro Quadratzentimeter seiner Oberfläche festzustellen. Die Temperaturabnahme von 35° an abwärts in einer bestimmten Zeiteinheit würde dann den Abkühlungseffekt der Witterung in absolutem Maße der Wärmemenge, der Zeit und der Fläche ergeben. Vielleicht würde es sich auch noch empfehlen, durch besondere Konstruktion die Aktion des Abkühlungsthermometers langsamer zu gestalten und gleichzeitig noch eine Vergrößerung des Abkühlungsgefäßes vorzunehmen. Hiermit würde einmal eine längere Einwirkungsdauer der Witterungsfaktoren ermöglicht und andererseits würden sich auch für die Berechnung des Calorienverlustes pro Quadratzentimeter Oberfläche und Grad Temperaturabnahme derartige Einheiten schaffen lassen, wie wir sie in so glücklicher Weise am Homöotherm verwirklicht sehen. (Dort entspricht jeder Grad Temperaturabnahme einer Grammcalorie Wärmeverlust pro Quadratzentimeter Oberfläche.) Hierin besteht ein großer Vorteil des Instrumentes, indem gerade dadurch die Calorienverlustberechnung sich außerordentlich einfach gestaltet und diese in der Praxis ohne allzu große Schwierigkeiten leicht durchführbar ist.

Daß auf diese Weise immer mathematisch genaue Abkühlungsziffern gegeben werden, ist wohl nicht anzunehmen. Das würde eher zu erreichen sein, wenn man in der von *Grosse* vorgeschlagenen Weise vorginge, der ein Thermometer um 10° über die Umgebungstemperatur

erwärmt und dann die Zeit feststellt, welche nötig ist, es auf die Hälfte des Temperaturüberschusses, also um 5° abzukühlen. Die auf diese Weise gefundene „Halbierungszeit“ läßt sich mit einer bestimmten Formel die auf dem *Newton*schen Abkühlungsgesetz aufgebaut ist, in eine exakte mathematische Größe umrechnen. Die *Grosse*sche Versuchsanordnung mit der Erwärmung des Thermometers um 10° über die jeweilige Lufttemperatur scheint mir eher für die metereologische Witterungsbestimmung geeignet sein zu, während für medizinische Vergleichszwecke die Erwärmung des Thermometers stets auf Körpertemperatur des Menschen vorzuziehen ist. Man kommt auf diese Weise den Verhältnissen, wie sie sich bei der Abkühlung des menschlichen Körpers abspielen, sicher näher. Die *Grosse*sche „Halbierungszeit“ würde sich auch dann mit derselben Genauigkeit mathematisch bestimmen lassen. Für die Verwendung in der Medizin reichen aber die Abkühlungsziffern sicher völlig aus und geben schon ein genügendes Bild von der abkühlenden Wetterwirkung, soweit sich ein solches überhaupt aus derartigem Momentbeobachtungen gewinnen läßt. Aus so kurzen Beobachtungen kann natürlich noch kein erschöpfendes Bild der Witterungsverhältnisse eines Beobachtungsortes gewonnen werden, zumal *der Hauptwitterungsfaktor, der Wind,* zeitlich eine viel zu schwankende Größe ist. Ein viel besseres Bild würden eher Dauerbeobachtungen des Abkühlungseffektes abgeben. Hierzu erforderlich wäre ein Instrument mit permanenter Heiz-, Regulier- und Registriervorrichtung, ähnlich wie beim menschlichen Körper, wo die inneren Heizquellen und Regulierungsvorrichtungen immer wieder eine Oberfläche von gleicher Temperatur herstellen. Mit der Konstruktion eines derartigen Apparates war ich seit längerer Zeit beschäftigt, leider verhinderten aber die recht ungünstigen Zeitverhältnisse die Fertigstellung desselben. Inzwischen ist aber schon von *Reichenbach* ein derartiges Instrument der Öffentlichkeit bekannt gegeben worden. Es beruht im wesentlichen darauf, daß der elektrische Strom gemessen wird, der bei der verschiedensten Abkühlung je nach den Witterungsverhältnissen die Oberflächentemperatur des Versuchskörpers stets auf der gleichen Höhe hält. Diesem Apparat wird von fachmännischer metereologischer Seite größtmöglichste Vollkommenheit nachgerühmt. Auf demselben Prinzip beruht dann auch der von *Hill* für denselben Zweck angegebene „*Calometer*“, mit dem auch die Stromenergie registriert wird, die eine Nickeldrahtspule stets auf gleicher Temperatur erhalten soll.

Bevor aber nicht längere und eingehendere Erfahrungen mit diesen Dauerinstrumenten vorliegen, wird man jedenfalls auf die nur kurze Zeit dauernden Beobachtungen mit den beschriebenen Abkühlungsinstrumenten angewiesen sein. Es wäre sehr zu begrüßen, wenn solche

Abkühlungsmessungen mit unter die regelmäßigen täglichen Beobachtungen an möglichst vielen Orten und besonders an Kurorten aufgenommen würden, zumal hierzu ja selbst gewöhnliche Thermometer, besser aber besondere Verzögerungsthermometer Verwendung finden könnten. Wahrscheinlich kann auch *Hills* Katathermometer mit Erfolg herangezogen werden, soweit aus den bisher vorliegenden Untersuchungsresultaten ein Urteil zu gewinnen ist. Eigene Untersuchungen waren mir leider mit diesem Instrument äußerer Umstände halber bis jetzt nicht möglich.

Solche Abkühlungsziffern würden zusammen mit den anderen Witterungskurven jedenfalls ein besseres Bild von der Witterung resp. dem Klima eines Ortes abgeben als die bisher übliche Wiedergabe einiger mehr oder weniger wichtiger Klimafaktoren. Außerdem würden sich solche längere Zeit festgestellte Abkühlungsziffern auch eher zu vergleichenden statistischen Erhebungen verwenden lassen als die bisherigen, die sich z. B. zur Entscheidung der Frage, ob zwischen Krankheitsfrequenz und abkühlender Witterungswirkung ein Parallelgehen besteht, nur auf die Wiedergabe einzelner Witterungsfaktoren beschränkt haben. Die Einführung der Bestimmung des Abkühlungseffektes in die Klimatologie ist daher gerade für den Mediziner sehr begrüßenswert und bedeutet sicher einen wesentlichen Schritt vorwärts in der medizinischen Klimatologie.

Literaturverzeichnis.

Baur (St. Blasien), Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 26. — *Cramer*, Arch. f. Hyg. **20**. — *Dold*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **80**. 1915. — *Dorno*, Samml. Vieweg. Braunschweig, H. 50. 1920. — *Dorno*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 11. — *Dorno*, Zeitschr. f. physikal. u. diätet. Therapie 1922. — *Dorno*, Meteorol. Zeitschr. 1922, Nr. 11. — *Flügge*, Festschrift zum 60. Geburtstage „Robert Kochs". Jena 1903. — *Flügge*, Zeitschr. f. Tuberkul. **37**, H. 1. — *Frankenhäuser*, Zeitschr. f. Balneologie 1911, Nr. 16. — *Grosse*, Zeitschr. f. Balneologie **6**, Nr. 9. — *Heberdeen*, Philos. Transact. London 1826. — *Heymann* Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **46**. 1904. — *Heymann* und *Reichenbach*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **57**. 1907. — *Hill*, Rev. internat. d'hyg. publ. 1921. — *Hill*, Proc. of the Roy. Soc. **93**. 1922. — *Hiller*, Dtsch. militärärztl. Zeitschr. **14**. 1885. — *Hintze*, Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankh. **80**. 1915. — *Lange, Br.*, Zeitschr. f. physikal. u. diätet. Therapie **25**. 1921. — *Lange, Br.*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **91**. 3. H. 1921. — *Osborne*, Proc. Americ. soc. scient. 1876. — *Pouillet*, Memoire sur la chaleur solaire, Paris 1838. Versuchsergebnisse s. bei Cramer, Arch. f. Hyg. **20**. — *Peters*, Schweiz. med. Wochenschr. 1920, Nr. 45. — *Reichenbach*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **98**. 1922. — *Schierbeck*, Arch. f. Hyg. **25**. 1895. — *Schinz*, Die Wärmekunst. Stuttgart 1858. — *v. Schuckmann*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **46**. 1904. — *Vincent*, Service météorologique de Bruxelles 1907.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Halle. — Direktor: Prof. *Stoeltzner*.)

Über Einwirkung von Fettsäureestern auf Bakterien.

Von

Dr. **W. Stoye**,

Assistent der Klinik.

Im Verlaufe der Untersuchungen, die zur Herstellung des Tebelons (Isobutylester der Ölsäure) als Mittel zur Behandlung der kindlichen Skrofulotuberkulose führten, wurde von *Stoeltzner*[1]) die Wachslöslichkeit einer großen Reihe von Stoffen geprüft. Es zeigte sich, daß den Fettsäureestern eine hervorragende Wachs- und Fettlöslichkeit zukommt, wogegen die aromatischen Ester zurückstehen. Später wies *Stoeltzner*[2]) nach, daß Wachse und besonders freie Fettsäuren das Substrat der *Gramfärbung* sind. Es tauchte die Vorstellung auf, daß die Gramfestigkeit von Bakterien durch ihren Gehalt an freien Fettsäuren oder Fettsäureverbindungen bedingt sei, und ich versuchte den Beweis für die Richtigkeit dieser Vorstellung zu erbringen, indem ich nachwies[3]), daß im Kote von Säuglingen um so mehr gramfeste Bakterien vorhanden sind, je fettreicher die aufgenommene Nahrung ist und daß andererseits bei fettarmer oder -freier Nahrung die Gramnegativen zahlenmäßig weitaus überwiegen.

Im Zusammenhang damit ging ich auf Anregung von *Stoeltzner* der Frage nach, ob vielleicht stark fett- und wachslösende Stoffe gerade auf gramfeste Mikroorganismen besonders stark lösend einwirkten.

In einigen Vorversuchen wurden 1—2 Tage alte Bouillonkulturen*) von Staphylococcus aureus, Streptococcus haemolyticus und Heubacillen, sowie von Coli und Paratyphus B mit dem zu 0,2% wasserlöslichen *Amylacetat* im Überschuß versetzt, einige Minuten kräftig geschüttelt und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es zeigte sich sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch deutlich verschiedenes Verhalten zwischen den drei grampositiven Bakterienarten einerseits und den zwei gramnegativen andererseits.

Makroskopisch: 1. Bei den 3 grampositiven war der infolge seines geringeren spezifischen Gewichtes auf der Oberfläche der Bouillon schwimmende Ester nach dem Schütteln erheblich feiner emulgiert als bei den 2 gramnegativen Bakterienarten und blieb es bis zur Verdunstung. 2. Bei geringer Bewegung des Reagensglases löste sich bei den Grampositiven von der oberflächlichen Esteremulsion

*) Sämtliche im Verlauf der Untersuchungen verwendeten Bakterienreinkulturen wurden gütigst vom Hygienischen Institut Halle (Direktor: Prof. *P. Schmidt*) zur Verfügung gestellt, wofür ich auch an dieser Stelle verbindlichst danke.

eine Wolke von feinsten Emulsionstropfen nach unten los, um sehr langsam, erst innerhalb einiger Minuten nach oben zurückzukehren. Bei den Gramnegativen kehrten die durch stärkeres Schütteln losgelösten Emulsionstropfen fast augenblicklich zur Oberfläche zurück. 3. Bei den Grampositiven verschwand der Ester ceteris paribus weit schneller als bei den Gramnegativen. 4. Bei den Grampositiven trat innerhalb 2—2½ Tagen völlige Klärung der Bouillon ein, während die Kontrollröhrchen auch weiterhin starke Trübung und Sedimentbildung aufwiesen. In den Esterröhrchen war ferner bei den Grampositiven die Sedimentbildung schwächer als in den Kontrollröhren; bei den Heubacillen zeigte sich deutlich beginnende Auflösung und Aufhellung der Häutchenfetzen. Bei den Gramnegativen ist Trübungsgrad und Sedimentbildung in den ersten Tagen völlig denen der Kontrollen gleich; erst nach 13 Tagen war in den Esterröhren die Trübung etwas weniger stark.

Mikroskopisch zeigte sich in den 2 Tage nach dem Esterzusatz entnommenen Ausstrichpräparaten bei Gramfärbung: Bei den *Grampositiven: Staphylokokken:* Erhebliche Verminderung der Zahl, Gramfestigkeit nicht ganz erhalten; die häufig etwas gequollen aussehenden Kokken liegen in einer schleierartigen, diffusen, schwach rosa gefärbten Schicht. *Streptokokken:* Außerordentlich starke Verminderung der Zahl, völliger Verlust der Gramfestigkeit, vielfach Quellung, Zerfall oder Deformierung der Kokken; Zerfall in Tropfen und große, blaßrosa gefärbte Lachen. *Heubacillen:* Völlige Auflösung, nur höchst selten gramnegative, blaßrosa gefärbte Bakterienbruchstücke. Viel gramnegativer Detritus. Bei den *Gramnegativen: Coli:* Färbung etwas schwächer als Kontrolle. Sonst keine Änderung. *Paratyphus:* Färbung merklich schwächer als Kontrolle; beginnende Zerfallserscheinungen.

Aus diesen Befunden mußte der Schluß gezogen werden: 1. daß Grampositive das Amylacetat stärker adsorbieren als Gramnegative; 2. daß Amylacetat Grampositive fast spezifisch löst bei kaum nennenswerter Einwirkung auf Gramnegative.

Das langsame Zurückkehren der Emulsionströpfchen zur Oberfläche bei den Grampositiven kann zum Teil erklärt werden durch die geringe Größe der Tropfen; es ist aber auch möglich, daß ein Beladensein der Tropfen mit aus den gelösten Bakterien stammender Substanz die Ursache ist. Darauf gerichtete mikroskopische Untersuchungen der Emulsion waren ohne Resultat.

Behufs weiteren Ausbaues der Befunde wurde ein weiterer Versuch bei Befolgung der gleichen Versuchsanordnung — gleichfalls bei Zimmertemperatur — mit *Amylacetat, Tetrachlorkohlenstoff* und *Äthylacetat* und den Bouillonkulturen einer größeren Anzahl verschiedener Bakterienarten angestellt. Es wurden geprüft von grampositiven Arten: Heubacillen, Hefe, Streptococcus longus, Diphtheriebacillen, Staphylococcus aureus; von gramnegativen: Strepococcus lacticus, Proteus vulgaris, Coli, Typhus, Paratyphus B. Von den zu prüfenden Substanzen wurden ca. 25 Volumenprozent zugesetzt und sofort 4 Minuten mit der Hand geschüttelt. Bei regelmäßiger makroskopischer und mikroskopischer Beobachtung wurde der Versuch 45 Tage lang durchgeführt.

Befund: Das niedriger siedende Äthylacetat (Kp. 77°), wirkte, obwohl in 12,6 Teilen Wasser löslich, bei fast allen geprüften Bakterien

schwächer bakteriolytisch als das wenig wasserlösliche Amylacetat (Kp. 148°); Tetrachlorkohlenstoff stand in seiner Wirkung in der Mitte.

Am stärksten wurden die grampositiven Heubacillen und Staphylokokken beeinflußt; makroskopisch trat hier erheblich schneller Klärung ein als bei der Kontrolle sowie Lösung des Sediments bis zu einem gewissen Grade, die nicht allein durch einfache Wachstumshemmung erklärt werden kann. Mikroskopisch waren die Zerfallserscheinungen außerordentlich stark, mit völligem Verlust der gramfesten Substanz und reichlichem, blaßrosa gefärbtem, schleierartigem Detritus.

Mäßig starke Beeinflussung zeigten von Grampositiven die relativ großen und festen Hefezellen und Diphtheriebacillen, sowie Streptococcus longus; von Gramnegativen, wie auch schon andeutungsweise im ersten Versuch, Typhus- und Paratyphusbacillen. Bei Hefe fand sich zuerst geringe Einwirkung; nach 2 Wochen sehr starke Verminderung der Zahl und bei vielen Verlust der Gramfestigkeit, oft waren die Hefezellen nur partiell gramfest. Zuletzt sehr starke Verminderung der Zahl. Die Di-Bacillen zeigten zuerst geringe, vom 10. Tage an starke Deformierungen, Quellungen, Zusammenklumpungen. Zahl mäßig vermindert, Gramfestigkeit oft erhalten, oft schwarzrote Körnelung, die Streptokokken bereits nach 24 Stunden massenhaften Zerfall mit Verlust der Gramfestigkeit. Bei den gramnegativen Typhus- und Paratyphusbacillen war gleichfalls erst in der 2. und 3. Woche erheblicher Zerfall mit Reduktion der Zahl erkennbar.

Sehr geringe Beeinflussung zeigte Bac. coli, und zwar erst ganz am Schlusse der Beobachtungszeit (geringe Abnahme der Zahl). Ohne jede erkennbare Beeinflussung blieben die Gramnegativen Streptococcus lacticus und Proteus.

Der makroskopische Befund differierte viel mehr nach der Art der zugesetzten Substanz als nach der Bakterienart; so zeigte sich in den Äthylacetatröhren fast stets völlige Klärung der Bouillon in den ersten Tagen unter Bildung eines flockigen Sedimentes. Im übrigen zeigten Grad und Zeitpunkt der Klärung sowie Menge des Sedimentes keine so streng spezifische Trennung nach dem Gramverhalten der untersuchten Bakterien wie im ersten Versuch.

Um nun den oder die am stärksten wirksames Ester herauszufinden, wurde mit den empfindlichen und wegen ihrer Größe leicht zu untersuchenden *Heubacillen* eine Prüfung folgender neutraler Ester vorgenommen: Ameisensäure-Äthyl (Kp. 54°), Propionsäure-Äthyl (98°), Buttersäure-Methyl (102°), Buttersäure-Äthyl (110°), Valeriansäure-Methyl (116°), Essigsäure-Butyl (116°), Propionsäure-Propyl (123°), Propionsäure-Isobutyl (136°), Essigsäure-Amyl (140°), Valeriansäure-Isopropyl (167°), Buttersäure-Amyl (178°), Valeriansäure-Amyl (189°), Caprinsäure-Äthyl (243°), Salicylsäure-Amyl (250°), Benzoesäure-Propyl, Ölsäure-Methyl, Ölsäure-Äthyl, Ölsäure-Isobutyl, Ölsäure-Amyl. Die Siedepunkte der 5 letzten Ester sind mir nicht bekannt; es ist aber als sicher anzunehmen, daß sie über, z. T. weit über 200° liegen. Ameisensäure-Äthyl ist in 9 Teilen Wasser löslich. Über die Löslichkeit der übrigen Ester in Wasser liegen keine Daten vor; die hochsiedenden, vom Caprinsäure-Äthyl an, sind sicher völlig unlöslich. Die bezüglich Siedepunkt und Molekulargröße in der Mitte stehenden scheinen gleichfalls so gut wie unlöslich in Wasser zu sein. Die Wasserlöslichkeit von Amylacetat wurde zu 0,2%, die von Valeriansäurepropyl als unter 0,1% liegend ermittelt.

Die Röhren wurden jeden Tag 1—2 mal einige Minuten gut geschüttelt und bei 37° im Brutschrank gehalten. Bei den niedrig siedenden und leicht verdunstenden Estern wurde der Esterzusatz nach Bedarf wiederholt.

Das Ergebnis war: 1. Die niedrig siedenden Ester haben geringe bakteriolytische und wachstumshemmende Wirkung; es tritt nach der Verdunstung, wenn überhaupt eine deutliche Einwirkung da war, wieder viel stärkere Wucherung der Bakterien auf. 2. Sehr schwache oder völlig fehlende Wirkung der hochsiedenden Ester (Kp. über 200°), mit alleiniger Ausnahme des sehr gut bakteriolytisch wirkenden Caprinsäure-Äthyl. 3. Das Optimum der Wirksamkeit liegt zwischen den Siedepunkten 110—180°, mit der genannten Ausnahme; es fällt also fast zusammen mit dem von *Stoeltzner*[1]) gefundenen Optimum der Wachslöslichkeit (123—167° Kp.).

Durch die lytisch wirksamen Ester muß gleichzeitig eine Hemmung des Bakterienwachstums bewirkt werden. Da es auf die Beantwortung dieser Frage nicht ankam, wurden kulturelle Wachstumsprüfungen nicht angestellt.

Die am stärksten bakteriolytisch wirkenden Ester sind Propionsäure-Isobutyl (136°), Valeriansäure-Isopropyl (167°) und, wie erwähnt, Caprinsäure-Äthyl (243°). Von den aromatischen Estern wurden Salicylsäure-Amyl, der fast unwirksam war, und der recht gut wirksame Benzoesäure-Propyl geprüft.

Was die erhobenen Befunde im einzelnen anbelangt, so sei nur folgendes hervorgehoben: Ein gewisser Bakterienzerfall trat bei der Länge der Beobachtungsdauer naturgemäß auch bei den schwach wirksamen Estern und schließlich auch in den Kontrollröhren ein; demnach mußte für die Beurteilung des Wirkungsgrades neben der Intensität der Lyse auch die Schnelligkeit ihres Eintretens maßgebend sein. *Bei den am besten wirksamen Estern waren bereits 1—3 Stunden nach Zusatz des Esters und 2—3 minütigem Schütteln keine oder nur sehr spärlich erhaltene Stäbchen oder Stäbchenreste zu sehen,* wobei die Gramfestigkeit bereits völlig verloren gegangen war. Hierzu gesellten sich strukturlose Lachen oder Klumpen, von zerfallenen Bakterien stammend, stets gramnegativ, ganz schwach rosa gefärbt. Andererseits wurde häufig gegen Ende der 30tägigen Beobachtungszeit, nachdem längere Zeit nicht mehr geschüttelt worden war, besonders bei den leicht verdunstenden und bei den spezifisch schwereren, hochsiedenden Estern wieder frisches Wachstum der Bacillen beobachtet, so daß also eine gewisse Zahl von Bakterien ungeschwächt der Lyse entgangen sein muß, was bei der geringen Wasserlöslichkeit der Ester und dem nur kurzdauernden Schütteln leicht erklärlich ist.

Um festzustellen, wie das makro- und mikroskopische Bild beim Zusatz von wachstumshemmenden, aber nicht bakteriolytisch wirkenden Stoffen sich gestaltet, versetzte ich gleichzeitig Heubacillenbouillon mit 0,2, 0,6 und 1,2% *Phenol*. Bei 0,2% zeigte sich geringe, aber schon makroskopisch sichtbare Wachstumshemmung. Mikroskopisch spärlicher Zerfall, aber gut erhaltene Gramfestigkeit. Bei Zusatz von 0,6 und 1,2% Phenol trat starke und sehr starke Wachstumshemmung ein. *Bei der stärkeren Lösung ähnelte der Befund fast dem bei dem am stärksten wirksamen Ester,* mit dem Unterschied, daß in der Phenolbouillon die spärlichen, morphologisch noch intakten Stäbchen noch nicht völlig gramnegativ waren.

Nachdem mit Fettsäureestern glatte Bakteriolyse erreicht war, schritt ich zur Prüfung der Frage, ob auch *säurefeste Bakterien* einer Lyse zugänglich seien. Die vorläufige Prüfung erfolgte bei 37° an säurefesten Butterbacillen mit Caprinsäure-Äthyl, Propionsäure-Isobutyl, Valeriansäure-Isopropyl und mit Zimtsäure-Äthyl.

Der letzte Ester wurde geprüft in Anbetracht der Rolle, die vor einiger Zeit Injektionen von Zimtsäurederivaten (Natriumsalz) in der Behandlung der Lungentuberkulose (*Landerer*) spielten. — Das Ergebnis war zuerst ziemlich negativ, erst nach 9 Tagen zeigten die Säurefesten bei *Ziehlscher* Färbung häufig Körnelung, ferner waren häufig Bakterienbruchstücke sichtbar. Nach 19 Tagen: In Kontrollröhrchen Säurefeste gut erhalten, ebenso teilweise beim Caprinsäure-Äthyl. Bei den übrigen 3 Estern war keine Spur von säurefester Substanz mehr nachweisbar, beim Valeriansäure-Isopropyl und Zimtsäure-Äthyl waren nicht einmal erkennbare Bakterienreste sichtbar.

Nach diesem Erfolg versprechenden Ergebnis ging ich zur Prüfung derselben Ester an *Tuberkelbacillen* über. Ich verwendete einen Typus humanus *Flügge* und einen Typus bovinus *Berlin*. Es wurden Bacillenaufschwemmungen von 1 Öse in 1,5 ccm 4 proz. Glycerinbouillon hergestellt. Es sei bemerkt, daß die Verreibung der auf Rinderserumglycerin gewachsenen Humanuskultur ohne Mühe gelang und das Resultat eine makroskopisch fast homogene Aufschwemmung war, während die Bovinuskultur sich nur sehr unvollständig verreiben ließ; es schwammen kleine Brocken der Kultur nach der Verreibung in der an sich klaren Bouillon. Dementsprechend waren die Ester auf der Humanusbouillon durchweg völlig, und zwar recht fein emulgiert, während sie auf der Bovinusbouillon fast völlig homogen, unemulgiert schwammen und nur an der Grenzfläche geringste Emulsion zeigten. Da von vorherein bei der bekannten Widerstandsfähigkeit der Tbc.-Bacillen gegen Auflösungsversuche nach den Ergebnissen vieler Autoren damit gerechnet werden mußte, daß die lösende Kraft der Ester für diese Aufgabe unter den bisherigen Versuchsbedingungen nicht ausreichen könnte (*Deycke* und *Much* erreichten z. B. erst bei 56° völlige Lyse mit dem stark alkalischen Neurin in 25 proz. Lösung), so wurde der Versuch bei 46—48° im Brutschrank ausgeführt. Die Tbc.-Bacillen-Glycerinbouillonaufschwemmungen wurden mit den genannten Estern im Überschuß versetzt und täglich 1—2 mal einige Minuten von Hand geschüttelt. Durch Nachfüllung wurde dafür Sorge getragen, daß die Ester stets im Überschuß zugegen waren.

Leider wurde der Versuch schon nach 13 Tagen abgebrochen. (Die Arbeit *Wassermanns*[4]), der Tbc.-Bacillen bei 37° mit Tetralin erst nach 8—12 Wochen bei täglich mehrstündigem Schütteln auflösen konnte, erschien kurz nach Abschluß dieses Versuchs.) Doch zeigten sich bereits nach dieser relativ kurzen Zeit deutliche Zeichen von Zerfall und Schwinden der Säurefestigkeit.

Ergebnis bei *Humanus:* Am wirksamsten zeigte sich Valeriansäure-Isopropyl (nach 20 Stunden reichlich mattblauer strukturloser Detritus, recht spärlich leidlich erhaltene Säurefeste; nach 3 Tagen säurefeste Substanz häufig in kleine Lachen zusammengeflossen; nach 7 Tagen keine erhaltenen Bakterien mehr; nach 13 Tagen: reichlich mattblaue formlose Substanz, säurefeste Substanz in kleine Klumpen zusammengeflossen, die größer als Bakterien sind, doch auch noch vereinzelt erkennbare Bakterienreste, dagegen keine erhaltenen Bakterien. Etwas schwächer, weil langsamer, wirkte Zimtsäure-Äthyl. Geringer Zerfall bei Erhaltensein der Säurefestigkeit zeigte sich unter Wirkung des Caprinsäure-Äthyl, sehr geringe Einwirkung durch Propionsäure-Isobutyl, während die Tbc.-Bacillen in den Kontrollröhrchen zahlreich, ohne jede Auflösungserscheinung und gut säurefest waren. In den *Bovinus*aufschwemmungen waren, wie bei der schlechten Zerkleinerung zu erwarten stand, weder erhebliche Verminderung der Bakterienzahl, noch Lösungserscheinungen oder Verlust der Säurefestigkeit in auffallender Weise nachweisbar.

Wenn man bedenkt, daß *Wassermann* (l. c.) bei seinen Versuchen viel länger und intensiver schütteln ließ, vorher die Kulturen im Mörser zerrieb, direkt im Lösungsmittel suspendierte und dennoch oft erst nach 8—12 Wochen die letzte Spur von Säurefestigkeit verschwinden sah, so muß man die von uns verwandten Ester zweifellos als sehr gut wirksam bezeichnen.

Aus äußeren Gründen wandte ich mich zunächst wieder der Prüfung der Esterwirkung an anderen Bakterienarten zu. Es wurde die Einwirkung des *Valeriansäureisopropylesters* bei 37° auf folgende 20 Bakterienarten näher untersucht: 1. *Grampositive:* Streptococcus haemolyticus, Staphylococcus aureus, Heubacillen, Diphtherie, Pneumokokken, Anthrax, Hefe, Tetragenus, gelbe Sarcine. 2. *Gramnegative:* Coli, Paratyphus B, Typhus, Pyocyaneus, Proteus vulgaris, Cholera, Influenza, Gonokokken, Y-Ruhr, Prodigiosus, *Friedländers* Pneumobacillen.

Ergebnis: Die im ersten Vorversuche gefundene strenge Bindung von Klärung und Sedimentauflösung (makroskopisch) sowie starker Bakteriolyse (mikroskopisch) an die gramfesten Bakterienarten konnte in diesem Umfange nicht voll bestätigt werden. Es muß die lösende Einwirkung des Esters in nicht kontrollierbarer Weise verwischt werden durch die wachstumshemmende, die voraussichtlich, wie die lösende, bei verschiedenen Bakterienarten verschieden sein wird, ohne daß die lytische Kraft der wachstumshemmenden immer parallel gehen müßte. Natürlich muß bei Auflösung *aller* vorhandenen Bakterien das Wachstum von selbst aufhören. Da aber die Bakterien in wässeriger Suspension anwesend waren und die Ester, wie bereits bemerkt, sehr wenig wasserlöslich sind, wurde ein solcher Grad von Lyse nur in wenigen Fällen erreicht. Auch hier muß unmittelbare Aufschwemmung der trockenen Bakterienkulturen im Lösungsmittel sowie längeres und intensiveres Schütteln weitaus stärkere Wirkungen zeitigen.

Am besten gelöst wurden wieder die gramfesten Staphylokokken, dann Heubacillen (Verlust der Gramfestigkeit am ersten Tage, Zerfall aller Bakterien bis zum

Anfang der 2. Woche); makroskopisch fast völlige Klärung der Bouillon. Gramnegative wurden nie derartig stark gelöst.

Mäßig starke bis starke Einwirkung wurde beobachtet bei Grampositiven an Streptokokken, Diphtherie, Anthrax, Hefe, gelber Sarcine und Tetragenus. Die Wirkung war geringer und trat langsamer auf. Die Zahl der Bakterien wurde zwar stark vermindert, es waren aber noch leidlich erhaltene sichtbar. Die Gramfestigkeit ging meist nach einigen Tagen verloren, außer bei den bis zuletzt partiell gramfest bleibenden Hefezellen. Nach einiger Zeit war strukturloser, sehr blaßrosa gefärbter Detritus meist in Massen vorhanden. Makroskopisch trat deutliche Klärung gegenüber der Kontrolle, Verringerung des Sediments (bei Di völlige Auflösung) und, wie bei Sarcine, Ausbleiben der Häutchenbildung ein. Von Gramnegativen zeigten mäßig starke Einwirkung Cholera, Proteus, Prodigiosus, Friedländer und Influenza. Die Färbbarkeit mit der Kontrastfarbe (Fuchsin) war mitunter, aber nicht regelmäßig, herabgesetzt. Der Zerfall und die Herabsetzung der Bakterienzahl bewegten sich in durchaus mäßigen Grenzen und waren nur bei den Choleravibrionen sehr erheblich. Bei den Influenzabacillen zeigten sich auch im Kontrollröhrchen frühzeitig Involutionsformen und starke Herabsetzung der Zahl. Makroskopisch war bei den genannten 4 Arten gleichfalls deutliche Klärung und Verminderung der Sedimentbildung gegenüber der Kontrolle festzustellen, bei Cholera fast völlige Klärung und fast völliges Ausbleiben der Sedimentbildung.

Geringe Einwirkung wurde beobachtet an Grampositiven bei Pneumokokken, da auch die Kontrolle schlechtes Wachstum zeigte; immerhin trat im Esterröhrchen nach 2 Tagen totaler Verlust der Gramfestigkeit ein.

Von den Gramnegativen zeigten geringe und sehr geringe Einwirkung Typhus, *Coli*, Paratyphus, Gonokokken, Ruhr, Pyocyaneus. Im einzelnen: Bei Coli und Paratyphus kaum nennenswerte Verminderung der Zahl, leichte Verschlechterung der Färbbarkeit, geringer, spät eintretender Zerfall; makroskopisch geringe Unterschiede, hauptsächlich Verringerung des Sediments. Bei Go, Ruhr, Typhus alle genannten Erscheinungen etwas stärker ausgesprochen, am stärksten bei Typhus. Bei Pyocyaneus dazu starke Reduktion des Sediments, Fehlen seiner schleimigen Beschaffenheit, fast völliges Fehlen der Grünfärbung.

Nach Prüfung von Fettsäure- und aromatischen Estern schien es noch von Interesse, eine Anzahl der sonst in Technik und biologischer Forschung und Praxis verwendeten fettlösenden Stoffe zusammen mit einem der als am besten wirksam erkannten Ester einer vergleichenden Untersuchung zu unterziehen. Folgende Substanzen wurden je einer Heubacillen- und Staphylokokkenbouillonkultur zugesetzt: Valeriansäure-Isopropylester, Tetrachlorkohlenstoff, Tetralin (= Tetrahydronaphthalin), Benzin, Trichloräthylen, Xylol, Chloroform, Äthyläther, Äthylalkohol, Aceton, Pyridin. Die ersten 6 sind zu weniger als 0,1% in Wasser löslich, $CHCl_3$ zu ca. 0,5%, Äther zu ca. 8%; Äthylalkohol, Aceton und Pyridin sind mit Wasser mischbar. Es wurde wie beim vorigen Versuch vorgegangen; die ganz oder nahezu wasserunlöslichen wurden im Überschuß zugesetzt und dieser nach Bedarf erneuert, die löslichen oder mischbaren wurden zu 15% zugesetzt.

Das Ergebnis war bei den verschiedenen Stoffen sehr verschieden. Auf *Heubacillen* wirkte weitaus am stärksten Valeriansäure-Isopropyl; hier war sofort nach 5 Minuten langem Schütteln höchstgradiger Zerfall

mit völligem Gramverlust vorhanden. An 2. Stelle steht das Tetralin (langsam und stetig zunehmende, nach 7 Tagen vollendete Lyse mit Gramverlust). Die starke Wirkung ist wohl auf die sehr gute Angriffsmöglichkeit infolge ständig bestehen bleibender, in der ganzen Bouillon verteilter, feiner Emulsion zurückzuführen (geringgradige Daueremulsion des Tetralins besteht übrigens auch in reinem Wasser ohne Bacillen). Viel schwächer, doch immer noch stark wirken Pyridin, Aceton und Benzin, dann Trichloräthylen und Äthyläther. Noch schwächer wirken Äthylalkohol, Xylol. Gar nicht wirken CCl_4 und $CHCl_3$. Nach 3—7 Tagen tritt bei allen Substanzen, abgesehen vom Pyridin, das schon in Verdünnungen von 1 : 700 wachstumverzögernd wirkt [*Bräutigam*[5])], und dem dauernd fein verteilten Tetralin wieder stärkere Wucherung mit Häutchenbildung und guter Gramfestigkeit auf, bei Valeriansäure-Isopropyl erst nach 7 Tagen.

Auf *Staphylokokken* wirkt weitaus am stärksten Trichloräthylen. Die Wirkung fängt bereits nach 1 Stunde an und ist anhaltend. Völlige Lyse tritt allerdings nicht ein, doch ist die Zahl der noch nachweisbaren Kokken sehr gering und sie sind bereits nach 1 Stunde gramnegativ und bleiben es. Ich möchte dies besonders betonen, da *Aronson*[6]), der das Trichloräthylen als erster zur Auflösung von Bakterien verwandte und Tbc.-Bacillen durch 2tägiges Schütteln bei 37° auflösen konnte, weiter angibt, daß Strepto- und Staphylokokken bei gleichem Vorgehen sich nach wie vor nach Gram färben ließen. Allerdings war das mir zur Verfügung stehende Trichloräthylen salzsäurehaltig, wodurch *vielleicht* die stärkere Wirkung erklärt wird. An zweiter Stelle steht das Xylol (langsame, stetig zunehmende Wirkung, Gramfestigkeit nach 24 Stunden verschwunden, völlige Lyse nach 7 Tagen, doch noch Sediment und Detritus). Valeriansäure-Isopropyl rief in diesem Versuch bei Staphylokokken unerklärlicherweise nur mäßig schnelle, nicht ganz komplette Lyse und bei den meisten Kokken Gramverlust hervor; es wird jedoch auf die sehr schnelle und völlige Lyse in früheren Versuchen verwiesen. Die übrigen Substanzen waren schwächer wirksam; nach der Wirksamkeit geordnet: CCl_4, $CHCl_3$, Pyridin, Aceton, Äthylalkohol. Es trat zwar eine deutliche Verminderung der Bakterienzahl im Ausstrich ein, aber das Gramverhalten wurde wenig oder gar nicht beeinflußt. Am schwächsten wirkten Tetralin, Benzin und Äthyläther.

Die geschilderten Versuche dürften für die Theorie der *Gram*schen Färbung Bedeutung gewinnen. Wenn auch die Versuche, abgesehen vom ersten, nicht streng ergeben haben, daß nur Grampositive von Fettsäureestern gelöst werden, so trifft das doch, im Groben genommen, zu. Auf diese Frage soll jedoch, ebenso wie auf die Frage nach der Ursache der Säurefestigkeit der Tbc.-Bacillen, hier nicht eingegangen werden.

Zusammenfassung.

Die neutralen Fettsäureester haben, obwohl sehr wenig wasserlöslich, auf wässerige Bakterienaufschwemmungen nach kurzdauerndem Schütteln erhebliche bakteriolytische Wirkung. Die stärkste und schnellste Lösung wird hervorgerufen bei gramfesten Bakterienarten, besonders bei Heubacillen, Staphylo- und Streptokokken und durch Ester mit Siedepunkten zwischen 110 und 180°. Das entspricht fast genau dem von *Stoeltzner* gefundenen Wachslöslichkeitsoptimum der Fettsäureester. Auch bei Tuberkelbacillen konnten trotz verbesserungsfähiger Methodik weitgehende Auflösungserscheinungen und Ansätze zum Verschwinden der säurefesten Substanz erzielt werden; bei nicht pathogenen Säurefesten wurde in relativ kurzer Zeit völlige Auflösung und Verschwinden der säurefesten Substanz erreicht. Die vergleichende Prüfung mit anderen fettlösenden Stoffen ergab überlegene Wirkung des Valeriansäure-Isopropylesters; am nächstbesten wirkte auf Heubacillen Tetralin; auf Staphylokokken wirkte salzsäurehaltiges Trichloräthylen ebenso stark.

Literaturverzeichnis.

[1]) und [2]) *Stoeltzner*, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 654 u. 675. — [3]) *Stoye, W.*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **33**, 313. 1922. — [4]) *v. Wassermann*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, S. 303. — [5]) *Bräutigam, W.*, Pharmazeut. Zeit. **47**, 498. 1902. zit. bei Abderhalden, Biochem. Handlexikon **1**, 1423. — [6]) *Aronson*, Berlin. klin. Wochenschr. 1910, S. 1617.

(Aus dem Hygienisch-Bakteriologischen Institut der Universität Amsterdam. — Vorstand: Prof. Dr. *R. H. Saltet.*)

Über die Lebensdauer der Diphtheriebacillen am Wattentupfer und eine einfache Methode, die Vitalität derselben zu erhöhen.

Von

M. van Riemsdijk,
Assistentin am Institut.

Mit 1 Textabbildung.

Von mir vorgenommene Versuche über die Widerstandsfähigkeit der D.-B. gegen Austrocknung (an Metallen, Holzarten, Stoffen usw.) haben gezeigt, daß dieselben schon in $^1/_2$ Stunde daran absterben. Dabei drängte sich mir folgende für die Praxis wichtige Frage auf: Wie steht es mit der Lebensfähigkeit der D.-B. am Wattentupfer? Es ist auffallend, wie *verschieden feucht* die Wattentupfer sind, wenn sie von den Ärzten dem Laboratorium übersandt werden; einige sind schon ganz ausgetrocknet.

Zur näheren Erforschung dieser Frage wurden zunächst folgende Vorversuche gemacht:

Mit 12 sterilen Wattetupfern (wie sie für Diphtherie gebräuchlich sind) wurde derselbe normale Rachen 12 mal abgestrichen (Tonsillen und Gaumenbogen). Von einer 24 Stunden alten, frisch isolierten Diphtheriekultur (Suspension in NaCl-Lösung von bestimmter Trübung) wurde mittels Öse immer die *gleiche Quantität* D.-B.-Suspension auf jeden feuchten Tupfer gebracht. 6 von diesen Tupfern wurden in je ein Röhrchen mit $^1/_2$ ccm sterilem flüssigen Pferdeserum getaucht, nach vollständiger Sättigung herausgenommen und wieder in die betreffenden Reagensrohre gebracht.

Jede Probe bestand also aus:

A = 6 Tupfer mit Schleim + D.-B.

B = 6 Tupfer mit Schleim + D.-B. + flüssiges Pferdeserum.

Diese Tupfer wurden nach bestimmten Zeiten (sofort, nach 1 Std., 3 Std., 6 Std., 24 Std., 48 Std.) auf Löfflerplatten abgeimpft und diese 24 Stunden bei 37° gehalten.

Die Resultate sind folgende: Nach 1 Stunde sind die meisten D.-B. an dem A-Tupfer *abgestorben. Pferdeserum erhöht die Vitalität der D.-B. bedeutend* (B-Tupfer). Hier sind die D.-B. nach 24 Stunden noch nicht abgetötet.

Das beste Wachstum ergab die Aussaat nach *6 Stunden* (öfters noch größer als die „Sofort"-Platte). Nach 1 und 3 Stunden ist ein Rückgang zu bemerken. Ich schließe daraus, daß das Pferdeserum bactericide Eigenschaften hat, welche „hemmend" auf das Wachstum einwirken. Verbleiben die D.-B. *6 Stunden* mit dem Pferdeserum zusammen, so haben die resistenteren D.-B. Gelegenheit, sich an das Serum zu gewöhnen und sich darin zu vermehren.

Mit 5 verschiedenen, *frisch isolierten* D.-Kulturen wurden obige Versuche wiederholt, mit Rachenschleim von 2 verschiedenen gesunden Personen. Die Resultate waren gleichartig. Nur eine Probe zeigte etwas Auffälliges. Hier wurden D.-B. benutzt *sofort* von der Löfflerplatte — also die erste Aussaat aus dem Rachen; das geschah, weil die D.-B. hier fast in *Reinkultur* vorhanden waren, eine zweite Überimpfung also nicht nötig war. Nach 6 Stunden zeigte sich wieder das beste Wachstum bei dem Pferdeserum. Nach 24 Stunden waren die D.-B. aber völlig abgestorben. Der Befund zeigt, daß, je kürzer der D.-B. von der Schleimhaut entfernt ist, desto *labiler* er Schädigungen gegenüber ist.

Es müssen also die hemmenden Stoffe des Pferdeserums beseitigt werden. Zuerst wurde dazu eine 3malige Erhitzung auf 59—60° erprobt (Methode von *Tyndall* zur Sterilisierung des Serums); dabei wurden die D.-B. wieder direkt von der Platte aus dem Rachen benutzt, also so *frisch* wie möglich. Die Resultate waren so verschieden, daß die Methode nicht in Frage kommt. Auch eine Verdünnung des erhitzten Serums (mittels NaCl-Lösung, Hefewasser, Bouillon), um die „hemmenden" Stoffe auf diese Weise herabzusetzen, war ohne Erfolg.

Diese Versuche zeigen wieder die weit größere individuelle Verschiedenheit der *frisch isolierten* D.-Kulturen; für die Praxis darf man nur aus diesen Schlüsse ableiten.

Für die folgenden Experimente wurden daher die Tupfer selbst — *wie sie von den Kranken stammen* — benutzt, also D.-B. in ihrer natürlichsten Lage. Diese wurden jetzt auf sterile Weise in der Länge halbiert, dabei soviel wie möglich dafür Sorge getragen, daß auf beiden Hälften gleichviel Sekret sich befand.

Versuch I.

20 Diphtherie-Tupfer halbiert, *Hälfte A und B.*

20 Tupferhälften A = sofort auf Löfflerplatte abgeimpft und 24 Stunden bei 37° gehalten.	*20 Tupferhälften B = erst* 24 Stunden in geschlossenem Rohr bei Korridortemperatur im Dunkeln; danach auf Löfflerplatte abgeimpft und 24 Stunden bei 37°.
20 = + D.-B.	12 = + D.-B., doch viel weniger in Anzahl. 5 = — D.-B., welche positiv bei A. 3 = + D.-B., in gleicher Anzahl wie bei A.
Total 20mal positiv.	Total 15mal positiv.

Durch Austrocknung gehen also viele D.-B. zugrunde; 5 Fälle sind dadurch ganz negativ geworden.

Die 3 Fälle, wo die D.-B.-Zahl auf beiden Hälften gleich ist, sind durch die viel größere Feuchtigkeit des Tupfers zu erklären.

Flüssiges Pferdeserum ist ein schlechter Nährboden für D.-B., die Löfflerplatte aber der beste. Der Unterschied zwischen beiden ist die viel höhere Temperatur bei der Erhitzung. Die „hemmenden" Stoffe des Pferdeserums scheinen also bei einer Temperatur von etwa 90° C zugrunde zu gehen.

Ich stellte also folgenden Nährboden her:

3 mal 1 Std. auf 59° C erhitztes Pferdeserum, $^1/_2$ ccm } im schmalen
$^5/_{1000}$ Wasser-Agar, $^1/_2$ ccm } Reagensrohr.
Gut mischen.

Im Wasserbad (kaltes Wasser) *sehr langsam* bis 93° C erhitzen und dann ruhig abkühlen lassen. Man bekommt so ein Pferdeserum-Agar-Gel, worin man den Tupfer leicht hineinbringen kann, ohne den Nährboden dabei zu zerreißen.

Absichtlich habe ich Bouillon fortgelassen, denn nach meiner Erfahrung wachsen frisch isolierte D.-B. darin schlecht. Weiter glaube ich, daß es nicht wünschenswert ist, junge D.-B. sofort dem Sauerstoff auszusetzen. In der D.-Membran sind sicher viele reduzierende Kräfte (Leukocyten, Blut, Schleim usw.), welche die O-Spannung herabsetzen. Weil dieser „Gel" eine „Säule" ist, ist er selbstverständlich unten im Nährboden O-ärmer als oben.

Versuch II.

*40 Diphtherie*tupfer halbiert, *Hälfte A und B.*

40 Tupferhälften A = sofort auf Löfflerplatte abgeimpft, dann 24 Stunden bei 37°.	*40 Tupferhälften B = erst* 24 Stunden in Serum-Agar-Gel bei Korridortemperatur im Dunkeln, *danach 6 Stunden bei 37°* und endlich auf Löfflerplatte abgeimpft und 24 Stunden bei 37°.
27 = + D.-B.	16 = + D.-B., in viel größerer Anzahl
13 = — D.-B.	6 = + D.-B., etwas mehr als bei A.
	9 = + D.-B., welche negativ bei A.
	1 = + D.-B., gleiche Anzahl
	2 = + D.-B., weniger als bei A.
	2 = — D.-B., welche positiv bei A.
	4 = — D.-B., auch negativ bei A.
Total 27 positive Diphtheriebacillen.	Total 34 positive Diphtheriebacillen.

Der Pferdeserum-Agar-Gel gab also *7 ganz neue* Diphtheriefälle, 2 sind aber verlorengegangen.

Versuch III.

*40 Diphtherie*tupfer halbiert, *Hälfte A und B.*

40 Tupferhälften A = sofort auf Löfflerplatte abgeimpft und 24 Stunden bei 37°.	*40 Tupferhälften B = erst* 24 Stunden in Serum-Agar-Gel bei Korridortemperatur im Dunkeln, danach auf Löfflerplatte abgeimpft und 24 Stunden bei 37°.
23 = + D.-B.	7 = + D.-B., in viel größerer Anzahl
17 = — D.-B.	5 = + D.-B., etwas mehr als bei A.
	9 = + D.-B., welche negativ bei A.
	5 = + D.-B., gleiche Anzahl
	6 = + D.-B., weniger als bei A.
	8 = — D.-B., auch negativ bei A.
Total 23 positive Diphtheriebacillen.	Total 32 positive Diphtheriebacillen.

Hier ergaben sich also *9 neue* positive Diphth.-Diagnosen *ohne eine zu verlieren*. Von den „6 = + D.-B., weniger als bei A" müssen 3 Proben abgezogen werden, weil diese auf schlechteSerumplatten ausgestrichen wurden.

Die *6 stündige* Anreicherung bei 37° (im Vers. II) hat den Nachteil, daß auch die *sekundären* Organismen stark heranwachsen; auf der Platte zeigt sich eine so ungeheuer große Anzahl Bakterien, daß es schwer ist, die D.-B. daraus zu finden.

Versuch IV.

Hier wurden *40 ganze Diphtherietupfer*, wie sie vom Krankenhaus kamen, sofort in Pferdeserum-Agar-Gel gebracht, 24 Stunden im Dunkeln bei Korridortemperatur gelassen und danach auf Löfflerplatte abgeimpft.

$$\textit{40 ganze Tupfer} \left\} \begin{array}{l} 33 = + \text{D.-B.} \\ \;\,7 = - \text{D.-B.} \end{array} \right.$$

Total 33 positive Diphtheriebacillen.

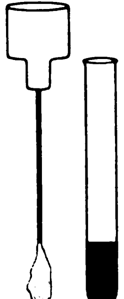
Das Resultat von Versuch IV stimmt also völlig überein mit dem der Tupferhälfte B von Versuch III.

Die Versuche haben also gezeigt:

1. Daß viele D.-B. durch Austrocknung am Wattetupfer zugrunde gehen.

2. Daß das erstarrte Pferdeserum-Agar-Gel die Vitalität der D.-B. erhöht, daß sie darin angereichert werden, und daß die Zahl der positiven Bacillenbefunde auf der Löfflerplatte eine viel größere ist, als wenn das „Gel" nicht benutzt wurde.

Ich glaube auf Grund dieser Versuche empfehlen zu dürfen, das Pferdeserum-Agar-Gel in die Diphtheriediagnostik einzubeziehen. Auf sehr einfache Weise ist das zu erreichen. In ein schmales Reagensrohr (Länge 12 cm, Durchmesser 12 mm) kommt der Nährboden, wie er oben beschrieben ist. Der Korken, worin der Tupfer steckt, wird so gemacht, daß er auf das „dickere" und auf das „dünnere" Rohr paßt.



Auf die „Reise" gehen also 2 Röhren — das dickere, worin auf gewöhnliche Weise der Tupfer steckt, und das dünnere mit dem „Gel", geschlossen durch Kautschukstopfen. Nachdem jetzt der Rachenschleim entnommen ist, wird der Tupfer in das „Gel" gesteckt und das Röhrchen durch den Tupferkorken geschlossen und dem Laboratorium übersandt.

Das Abimpfen auf die Löfflerplatte muß jetzt auch auf besondere Weise geschehen, will man nicht zu viel Bacillen auf die Platte bekommen. Die Platte wird in 2 Hälften geteilt, eine *kleinere* Hälfte A und eine größere Hälfte B. Auf Hälfte A wird der Tupfer abgestrichen, dabei immer gedreht. Mittels ausgeglühter und abgekühlter Drigalskispatel wird jetzt Hälfte A nochmals gut ausgestrichen und *jetzt erst* Hälfte B zum Ausstreichen benutzt. Auf diese Weise ist es möglich, *isolierte* Kolonien auf Hälfte B zu bekommen.

Man könnte meinen, wenn der Rachenschleim *sofort* auf ein gut verschlossenes Löfflersches Serum-Schrägrohr geimpft und dann dem Laboratorium übersandt würde (die Kultur also erst viele Stunden später in den Brutschrank kommt), so würden die D.-B. erhalten bleiben.

Auch das wurde von mir mehrere Male mit demselben Resultat erprobt. 2 Tupfer mit demselben Rachenschleim, worauf die gleiche Quantität D.-B.-Suspension gebracht war, wurden je auf ein Schrägrohr mit Löfflerserum abgeimpft. Das eine Rohr A wurde *sofort* bei 37° gestellt, das andere Rohr B *erst* 24 Stunden im Holzkasten bei Korridortemperatur und dann erst bei 37° gehalten.

War nicht genügend Kondenswasser auf dem Nährboden, so war das Resultat *sehr* zugunsten von Rohr A; war *genügend* vorhanden, der Nährboden also sehr feucht, so war kein Unterschied zu sehen. Ist also der Feuchtigkeitsgrad zu niedrig, so sterben die D.-B. ab. Die Versuche von *Zurukzoglu*[1]) weisen auch in diese Richtung.

Die *Überlegenheit* des Pferdeserums über das Rinderserum ist hier auch wieder deutlich hervorgetreten. Eine gewisse „*Hemmung*" der Kokken gegenüber den üppigen Diphtheriekolonien macht die Isolierung von Pferdeserumplatten leichter als von Rinderserumplatten.

Nachstehende Tabelle von *Michel*[2]) zeigt dies am deutlichsten:

Von *141 positiven* Diphtheriefällen =	*137*	*positiv auf Löfflers Pferdeserum*
	122	positiv auf Glycerin-Agar
	93	positiv auf normales Pferdeserum (also ohne Bouillon)
	55	positiv auf Löfflers Rinderserum
	48	positiv auf normalem Rinderserum (also ohne Bouillon)

Erfahrungen, welche von *Cobbett*[3]), *Graham Smith*[4]) und mir selbst[5]) bestätigt werden.

Die obigen Versuche haben gezeigt, daß die „hemmenden" Stoffe des Pferdeserums nur bei *hoher* Temperatur zugrunde gehen. Ich muß aber *warnen* vor einer *zu schnellen* Temperaturerhöhung; eine Anzahl von meinen eigenen Versuchen sind mißlungen, weil das „Gel" zu schnell erhitzt wurde. Nur ein *langsames* Herauftreiben der Temperatur bis 93° C macht erst die „Hemmungsstoffe" wirkungslos. Bei dem Anfertigen der Löfflerplatten ist darauf *streng zu achten*.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Zurukzoglu*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **86**, 440. — [2]) *Michel, Georg*, Ebenda **22**, 259. — [3]) *Cobbett*, Ebenda **23**, 395. — [4]) *Smith, Graham*, und *Nuttall*, The Bacteriology of Diphtherie. Cambridge University Press 1913. — [5]) *Riemsdijk, M. van*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **75**. 1914. — [6]) *Wang*, Detection of diphtheria bacilli in snabs by means of fluid serums. Journ. of pathol. a. bacteriol. **22**. 1910.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin. — Direktor: Geh. Hofrat Prof. Dr. *M. Hahn.*)

Versuch zur Erfassung der wirtschaftlichen Bedeutung der einzelnen Todesursachen.

Von

Dr. **Karl Freudenberg.**

In dem Vortrage[1]) „Darf ein Abbau auf dem Gebiete der Gesundheitspflege stattfinden?" weist *Hahn* ausdrücklich darauf hin, daß vielfach ein Mißverhältnis zwischen der Bedeutung von Krankheiten für die Allgemeinheit und den zu ihrer Bekämpfung aufgewendeten Kosten besteht. Diese praktisch so bedeutsame Tatsache wird noch klarer gemacht werden können, wenn die wirtschaftliche Rolle, welche die einzelnen Krankheiten im Leben der Gesamtheit spielen, zahlenmäßig dargestellt wird.

Die Bedeutung einer Krankheit im wirtschaftlichen Sinne besteht offenbar hauptsächlich in zweierlei:

1. in dem Verlust an Arbeitsmöglichkeit *während des Lebens,*
2. in dem Verlust von Jahren, die natürlicherweise noch der Arbeit gewidmet sein könnten, durch *vorzeitigen Tod.*

Dazu kommen die minder wichtigen Nebenkosten, wie Ausgaben für Behandlung, Begräbnis usw., die hier vernachlässigt werden sollen.

Der erste dieser beiden Hauptverluste muß unberücksichtigt bleiben, weil es an statistischem Material für seine Erfassung fehlt. Die Statistik der Krankenkassen gibt ja nur einen kleinen Ausschnitt, da die Versorgung durch die Krankenkassen nach 26 Wochen Krankheitsdauer aufhört, also gerade die wichtigsten — weil langwierigsten — Krankheiten nur mit einem geringen Teile ihrer Krankheitstage in die Statistik eingehen.

Es soll also im folgenden nur der zweite Hauptverlust dargestellt werden, die Vernichtung von Menschenleben durch Krankheiten und

[1]) Dtsch. med. Wochenschr. 1924, H. 9.

Unglücksfälle, die also ausschließlich als *Todesursachen* Beachtung finden sollen. Vorbedingung ist die Errechnung des Wertes des Menschenlebens. Es mag manchem zunächst frivol erscheinen, den Wert eines Menschenlebens in Gold auszudrücken; da es sich hier aber auch um materielle Werte handelt, welche zur Erhaltung von Menschenleben geopfert werden müssen, so ist die Herstellung einer Kommensurabilität sicher erforderlich.

Um mit dem vorhandenen Material die Berechnung durchführen zu können, ist es nötig, den Wert des Menschen ausschließlich als Funktion von Geschlecht und Alter darzustellen. Daß das Leben *eines* großen Gelehrten, nicht nur ideell, sondern auch materiell mehr gelten muß als das von tausenden Vertretern des Typus „l'homme moyen", muß hier außer acht gelassen werden, denn Statistik ist bekanntlich „die Wissenschaft von den sozialen *Massen*" (*G. v. Mayr*).

Man muß also in erster Linie das Sterbealter berücksichtigen, d. h. nicht nur feststellen, wieviel Menschen an der betreffenden Krankheit zugrunde gegangen sind, sondern auch in welchem Lebensalter sie von dieser Krankheit dahingerafft wurden, denn es ist klar, daß es in wirtschaftlicher Beziehung einen großen Unterschied ausmacht, ob ein und dieselbe Krankheit einen Menschen trifft, der am Ende der Leistungsfähigkeit steht, oder einen blühenden jungen Menschen von 20 Jahren.

Wenn es nun gleichzeitig gelingt, überhaupt einen Maßstab für den Arbeitswert des Menschen zu finden, so ist es auch möglich, aus der Zahl der leistungsfähigen Jahre, um welchen ein Leben durch Krankheit verkürzt worden ist, den Verlust in Geldwert zu berechnen.

Was ist nun der Wert eines Durchschnittsmenschen? *Wittstein*[1]) gab eine Formel für denselben, die scharfsinnig durchdacht ist, aber nur der „Kostenwert" berücksichtigt, d. h. den notwendigen Lebensunterhalt einschließlich der aufgezinsten Aufwendung für Unterhalt und Ausbildung vor Beginn des erwerbstätigen Alters. *Engel*[2]), der eine gleichartige Berechnung vornahm, erkannte diese Unvollständigkeit und kündigte eine weitere Abhandlung über den „Ertragswert" des Menschen an, die aber nicht mehr erschien.

Maßgebend sein kann aber nur der Ertragswert; man kann ihn für jedes Alter errechnen, indem man die durchschnittliche Leistungsfähigkeit des Menschen vom Augenblicke der Betrachtung an bis an das Ende seiner Produktivität auf den Augenblick der Betrachtung diskontiert („abzinst"). Nach den Berechnungen von *Wittstein* und *Engel* erhöht

---

[1]) *Th. Wittstein*, Mathematische Statistik und deren Anwendung auf Nationalökonomie und Versicherungswissenschaft, Hannover 1867, S. 49—55.

[2]) *E. Engel*, Der Wert des Menschen. I. Teil. Der Kostenwert des Menschen. Berlin 1883.

sich dieser Wert noch um das „Kapitalrisiko", d. h. um den Zuschlag, der der Gefahr vorzeitigen Todes entspricht. Wollte man diesen an sich richtigen Gesichtspunkt auch hier gelten lassen, so wäre dies aber eine petitio principii, da hier ja gerade untersucht werden soll, welchen Wert, der *ohne* unnatürliche Lebensverkürzung vorhanden wäre, die einzelnen Todesursachen vernichten.

Es kann also das Risiko hier nicht berücksichtigt werden und somit nicht die Leibrentenformel der Versicherungsmathematik zur Anwendung kommen, sondern die Rentenformel der elementaren Algebra:

$$K_t = a \cdot \frac{1 - v^{\omega - t}}{1 - v} \cdot \sqrt{v}\,.$$

Hierbei bedeutet K_t den gegenwärtigen Kapitalswert der ganzen künftigen Leistung für eine Person im Alter t, a den Wert der jährlichen Leistung, v den Diskontierungsfaktor (reziproken Wert des Aufzinsungsfaktors), also bei 4% Zinsfuß $\frac{1}{1,04} = 0,96154\ldots$, ω das Alter des natürlichen Endes der Leistungsfähigkeit, das mit 75 Jahren angenommen sei; der Faktor $\sqrt{v}$ kommt hinzu, weil es sich um eine kontinuierliche Rente handelt (als geometrisches Mittel aus der pränumerando und aus der postnumerando zahlbaren).

Den Wert von a erhält man aus der Überlegung, daß der Durchschnittsmensch in der Vorkriegszeit 2700 Stunden jährlich gearbeitet hat. Für 1 Stunde war der Durchschnittslohn des männlichen Arbeiters 1913 im gewogenen Durchschnitt etwa 0,65 M; rechnet man davon den notwendigsten eigenen Lebensbedarf ab, so bleiben etwa 0,50 M; (der Wert des Unterhaltes für die Familie des Erwerbstätigen darf vom Lohne nicht abgezogen werden, vielmehr liegt ja ein Teil des Wertes des Arbeitenden in seiner Rolle als Familienernährer). Für die weibliche Arbeitskraft kann man etwa 0,50 M Stundenertrag ansetzen, nach Abzug des notwendigsten Unterhaltes 0,40 M. Daraus errechnet sich a auf 1350 bzw. 1080 M. Daß der Wert der Leistung in den verschiedenen Altern zwischen 15 und 75 Jahren nicht gleich ist, sei als verhältnismäßig unbedeutender Fehler vernachlässigt, ebenso wie aus dem bereits genannten Grunde die Verschiedenheit des Leistungswertes der verschiedenen Stände.

Wie aus der obigen Formel ohne weiteres hervorgeht, ist der Wert des Menschen beim Beginne seiner Berufstätigkeit, der mit 15 Jahren angenommen werden kann, am größten und nimmt dann stetig ab. Den Wert des Menschen vor Beginn der Berufstätigkeit kann man darstellen, indem man ihn vom Werte 0 im Zeitpunkte der Geburt bis zum Alter von 15 Jahren linear wachsen läßt.

Dann erhält man folgende Tabelle:

Tabelle I.
Der Wert des Menschen in verschiedenen Lebensaltern.

Alter	Wert in Mark		Alter	Wert in Mark	
	männlich	weiblich		männlich	weiblich
0	0	0	40	25 894	20 715
5	10 382	8 306	45	23 806	19 045
10	20 764	16 611	50	21 507	17 205
15	31 146	24 917	55	18 711	14 969
20	30 437	24 350	60	15 308	12 246
25	29 574	23 659	65	11 167	8 934
30	28 526	22 820	70	6 129	4 904
35	27 250	21 800	75	0	0

Diese Tabelle unterscheidet sich, wie nochmals betont sei, besonders dadurch von allen ähnlichen, daß sie nicht auf einer *wirklich beobachteten* Absterbeordnung beruht, sondern auf der *idealen*, bei der alle Menschen 75 Jahre alt werden und bis dahin arbeitsfähig bleiben.

Die Todesursachen, die diesen Idealzustand vereiteln, sind der Statistik Berlins für die Jahre 1906—1910 entnommen. Aus den Sterblichkeitstafeln für diese Jahre[1]) wurde je eine Gesamttafel für jedes Geschlecht zusammengestellt; dann wurden die Sterbenden jedes Altersabschnittes (von anfangs einem, später 5 Jahren) nach dem Verhältnis der absoluten Zahlen der in jedem Altersabschnitt an jeder Todesursache Gestorbenen[2]) auf die Todesursachen aufgeteilt. Dann erhält man die Absterbeordnung einer Generation an den einzelnen Ursachen nach den Verhältnissen der beobachteten Jahre[3]).

Ein Beispiel möge den Gang der Rechnung klarmachen: nach der Sterbetafel für 1906 sind in diesem Jahre von je 1000 geborenen Knaben 961,05 lebend geboren worden; 766,07 von ihnen erreichten den ersten Geburtstag; 194,98 starben also im Alter von 0—1 Jahren. In absoluten Zahlen starben damals in Berlin 5153 Knaben im 1. Lebensjahre; 121 davon an Tuberkulose. Die Proportion 5153 : 121 = 194,98 : x ergibt $x = 4{,}58$, d. h., daß damals von 1000 überhaupt geborenen Knaben 4,58 im 1. Lebensjahre an Tuberkulose starben.

Ebenso wurde der Anteil der anderen Todesursachen für das 1. Lebensjahr errechnet, dann in gleicher Art für die weiteren Altersabschnitte, ebenso für das weibliche Geschlecht. Aus diesen Tabellen und gleichartig berechneten für die nächsten 4 Jahre ergaben sich dann die Durchschnittszahlen, die auf hinlänglich großem Zahlenmaterial beruhen, um allen Zufallsschwankungen entrückt zu sein.

[1]) Statistisches Jahrbuch der Stadt Berlin **33**, 167—181.

[2]) Die Zahlen finden sich in den bis 1918 vom Statistischen Amt der Stadt Berlin jährlich herausgegebenen „Tabellen über die Bevölkerungsvorgänge Berlins“.

[3]) Die Begründung dieses von *Boeckh* stammenden Verfahrens findet sich im Statistischen Jahrbuch der Stadt Berlin **11**, 51—52.

Es wird also je eine Generation von 1000 gleichzeitig geborenen Knaben und Mädchen Berlins, von denen 960,67 bzw. 965,60 lebend geboren sind, in den nachstehenden Tabellen II und III verfolgt. Die Tabellen sind, wie schon erwähnt, nach kleinen Zeitabschnitten, auch nach einer größeren Anzahl von Todesursachen berechnet, werden aber hier der besseren Übersicht halber in beiden Richtungen stark zusammenaddiert.

Zu erwähnen ist bei dieser Zusammenziehung der Todesursachen in Gruppen, daß unter „akuten ansteckenden Kinderkrankheiten" Masern, Röteln, Scharlach, Diphtherie und Keuchhusten verstanden ist. Die übrigen Gruppen bedürfen wohl kaum einer Erläuterung.

Tabelle II.

Die Todesursachen einer Generation von 1000 gleichzeitig geborenen Knaben.

Todesursache	Von 1000 gleichzeitig geborenen, 960,67 lebendgeborenen Knaben starben im Alter										Zusammen
	0—1	1—5	5—15	15—25	25—35	35—45	45—55	55—65	65—75	über 75	
[illegible] ansteckende Kinder-[illegible]kheiten	8,13	18,10	7,73	0,37	0,18	0,14	0,04	0,03	0,06	—	34,78
[illegible]kulose	3,72	8,11	4,00	12,99	18,21	21,56	22,23	16,16	7,14	1,77	115,89
[illegible] Allgemeininfektion [illegible]schl. Geschlechtskrank-[illegible] und Zoonosen)	7,46	0,78	1,26	1,37	1,73	2,56	3,44	4,78	4,07	4,14	31,59
[illegible]ungen	0,03	0,09	0,11	0,61	0,97	2,09	2,37	1,75	0,83	0,17	9,02
[illegible] Einwirkungen	0,57	1,66	2,02	3,61	4,35	6,01	6,73	6,87	5,34	3,53	40,69
[illegible]	0,13	0,22	0,34	0,52	1,28	4,55	13,84	26,22	27,00	10,09	84,19
[illegible] Entwicklungs- und [illegible]rungsstörungen	47,03	1,83	0,24	0,31	0,40	0,99	3,39	6,62	12,54	32,74	106,09
[illegible] Gefäßkrankheiten [illegible]schl. Gehirnschlag	4,13	0,60	1,97	1,91	2,90	8,53	22,11	45,43	59,74	43,82	191,14
[illegible] des Nerven-[illegible] u. d. Sinnesorgane	15,54	4,46	1,31	1,03	1,15	2,70	4,16	4,69	3,68	1,43	40,15
[illegible]	3,00	0,94	0,03	0,04	0,04	0,12	0,44	1,43	3,51	5,52	15,07
[illegible]	16,19	9,15	0,83	1,14	1,54	3,30	5,69	9,01	12,53	13,49	72,87
[illegible] Krankheiten der [illegible]organe	5,65	2,44	0,45	0,61	0,85	1,90	4,19	8,49	12,03	9,95	46,56
[illegible] d. Verdauungs-[illegible]	59,37	4,72	1,94	1,87	2,39	4,58	8,42	9,62	8,82	4,89	106,62
[illegible] der Harnorgane	0,49	0,33	0,76	0,59	1,37	3,24	7,15	9,33	10,05	5,66	38,97
[illegible] Schwangerschaft [illegible] (einschl. Kind-[illegible])	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
[illegible] nicht vener. Krank-[illegible] der Geschlechtsor-[illegible]	0,03	—	—	0,01	0,04	0,04	0,07	0,53	2,04	1,75	4,51
[illegible] u. unbekannte Todes-[illegible]	5,98	0,80	0,71	0,68	0,82	1,97	3,15	3,44	3,44	1,54	22,53
Zusammen	177,45	54,23	23,70	27,66	38,22	64,28	107,42	154,40	172,82	140,49	960,67

8*

Tabelle III.

Die Todesursachen einer Generation von 1000 gleichzeitig geborenen Mädchen.

Todesursache	Von 1000 gleichzeitig geborenen, 965,60 lebendgeborenen Mädchen starben im Alter										Zusammen
	0—1	1—5	5—15	15—25	25—35	35—45	45—55	55—65	65—75	über 75	
Akute ansteckende Kinderkrankheiten	7,43	18,47	8,39	0,54	0,16	0,11	0,08	0,06	0,02	—	35,2
Tuberkulose	3,12	7,84	5,57	13,83	16,29	11,49	8,69	8,16	6,37	2,77	84,1
Sonstige Allgemeininfektionen (einschl. Geschlechtskrankheiten und Zoonosen)	5,72	0,87	0,97	1,49	1,82	1,62	2,02	3,47	5,68	6,29	29,9
Vergiftungen	0,04	0,05	0,09	0,99	0,74	0,87	0,77	0,87	0,41	0,14	4,9
Äußere Einwirkungen	0,55	1,11	0,88	1,45	1,14	1,26	2,00	1,91	2,78	5,73	18,8
Tumoren	0,19	0,23	0,23	0,56	2,62	8,82	19,85	28,78	30,45	17,99	109,7
Sonstige Entwicklungs- und Ernährungsstörungen	38,02	1,65	0,23	0,18	0,33	0,55	1,53	4,77	17,41	77,69	142,[illegible]
Herz- und Gefäßkrankheiten (einschl. Gehirnschlag)	3,83	0,61	2,08	2,05	3,18	6,75	14,97	33,59	69,29	76,56	212,[illegible]
Krankheiten d. Nervensystems und der Sinnesorgane	11,98	4,69	1,43	0,89	0,94	1,70	2,59	3,21	3,32	2,34	33,[illegible]
Bronchitis	2,35	0,86	0,06	0,04	0,05	0,07	0,20	1,06	4,28	9,01	17,[illegible]
Pneumonie	14,50	9,63	0,98	0,61	1,21	1,48	2,99	6,82	14,99	21,27	74,[illegible]
Sonstige Krankheiten der Atmungsorgane	4,83	2,00	0,48	0,60	0,71	1,18	2,11	5,45	11,69	14,99	44[illegible]
Krankheiten der Verdauungsorgane	47,46	4,55	2,20	1,98	2,69	3,45	4,89	6,85	9,81	10,35	94[illegible]
Krankheiten der Harnorgane	0,54	0,49	0,61	0,74	1,10	2,01	4,05	5,78	7,05	4,81	27[illegible]
Folgen von Schwangerschaft und Geburt (einschl. Kindbettfieber)	—	—	—	2,57	5,63	3,22	0,08	—	—	—	11[illegible]
Sonst. nicht venerische Krankheiten d. Geschlechtsorgane	0,03	—	—	0,29	0,90	0,77	0,44	0,22	0,09	0,10	[illegible]
Andere u. unbekannte Todesursachen	5,73	0,76	0,62	0,53	0,82	1,37	2,20	3,72	3,95	2,45	2[illegible]
Zusammen	146,32	53,81	24,82	29,34	40,33	46,72	69,46	114,72	187,59	252,49	96[illegible]

Diese *Boeckh*sche Methode ist zu einer wissenschaftlichen Darstellung allein verwertbar, da sie die Zufälligkeiten der Altersbesetzung sicher ausschaltet.

Im weiteren Verfolg des Themas sind nun die Zahlen der in jedem Altersintervall an jeder Ursache Gestorbenen jedes Geschlechtes mit dem Werte des Menschen des betreffenden Alters und Geschlechtes zu multiplizieren, wodurch man den Wert der Individuen der betrachteten Generation erhält, die in jedem Alter an jeder Ursache sterben; durch Summation der Zeile erhält man dann die Wertvernichtung durch eine Ursache für die ganze Generation.

Als Wert der Gestorbenen jedes Altersabschnitts ist der Wert in dem Alter zugrunde zu legen, das ungefähr den Schwerpunkt der Sterblichkeit in dem betreffenden Abschnitte darstellt. Als solcher wurde angenommen:

im Abschnitte 0— 1 das Alter $^1/_4$,
,, ,, 1— 5 ,, ,, 2,
,, ,, 5—15 ,, ,, 9,

in den folgednen mit geringfügiger Ungenauigkeit die Mitte jedes Abschnitts, also 20,30 usw.

Es starben also z. B., wie Tab. II ausweist, von je 1000 Knaben einer Generation 12,99 im Alter von 15—25 Jahren an Tuberkulose; der Wert des 20jährigen Mannes ergibt sich aus Tab. I auf 30 437 M, also beträgt der Verlust, den die Generation in den 10 Jahren von 15—25 durch Tuberkulose erleidet, 12,99 × 30 437 M = 395 377 M.

Die nach Vollendung des 75. Lebensjahres Gesotorbenen erscheinen bei dieser Berechnung mit dem Werte 0, sie haben ihr Werk vollendet und stellen vom ökonomischen Standpunkte aus keinen Wert mehr dar.

Diese Methode ist wohl zu *unterscheiden* von der *Boeckh*schen *Methode der nicht durchlebten Jahre*[1]). Nach dieser würde das jüngste Individuum als das wertvollste erscheinen (diese Konsequenz ist allerdings von *Boeckh* nicht expressis verbis gezogen), der größte Verlust wäre dort eine Totgeburt. Es ist klar, daß diese theoretisch-biologische Methode für ökonomische Betrachtung ungeeignet ist, denn der rein wirtschaftliche Wert des Menschen steigt doch, solange Kosten auf ihn gewandt werden, aber noch kein Ertrag entsteht.

Die Durchführung der oben angedeuteten Rechnung liefert nun die folgenden Tab. IV und V.

Die Endzahlen der Zeilen in den Tab. IV und V ergeben also den jährlichen Menschenwertverlust je einer Generation aus 1000 Geborenen Berlins 1906—1910. Diese Zahlen sollen, obwohl sie auf dem Berliner Material beruhen, für das ganze Reich umgerechnet werden. Die für das ganze Reich vorhandenen Zahlen für die Todesursachen sind zu wenig zuverlässig, da sie ja großenteils nicht auf Grund ärztlicher Totenscheine ermittelt sind, außerdem zu wenig nach Altersklassen gegliedert, um unmittelbar verwendbar zu sein. Da andererseits die hier verwendete Absterbeordnung mit der letzten für das Deutsche Reich ermittelten[2]) vorzüglich übereinstimmt, wie ein Vergleich der Summenzeilen der Tab. II und III mit dieser lehrt, so ist die Übertragung Berliner Verhältnisse auf das ganze Reich ziemlich unbedenklich.

Aus den erwähnten Sterbetafeln für 1910 und 1911 ergibt sich unter Mitberechnung der Totgeborenen eine mittlere Lebensdauer von fast

[1]) Vgl. Statistisches Jahrbuch der Stadt Berlin **11**, 52.

[2]) Vgl. die allgemeine deutsche Sterbetafel für 1910 und 1911 in der Statistik des Deutschen Reichs **275**.

Tabelle IV.

Der Geldwert der durch die einzelnen Todesursachen vernichteten Leben einer Generation von 1000 Knabengeburten.

Todesursache	Geldwert (in Mark) der Verstorbenen aus 1000 gleichzeitig geborenen Knaben mit einem Todesalter										Zusammen
	0—1	1—5	5—15	15—25	25—35	35—45	45—55	55—65	65—75	über 75	
Akute ansteckende Kinderkrankheiten	4 219	75 169	144 451	11 262	5 135	3 625	860	459	368	—	245 548
Tuberkulose	1 931	33 681	74 748	395 377	519 458	558 275	478 101	247 377	43 761	—	2 352 709
Sonstige Allgemeininfektionen (einschließlich Geschlechtskrankheiten und Zoonosen)	3 872	3 239	23 546	41 699	49 350	66 289	73 984	73 172	24 945	—	360 096
Vergiftungen	16	374	2 056	18 567	27 670	54 118	50 972	26 789	5 087	—	185 649
Äußere Einwirkungen	296	6 894	37 748	109 878	124 088	155 623	144 742	105 166	32 729	—	717 164
Tumoren	67	914	6 354	15 827	36 513	117 818	297 657	401 376	165 483	—	1 042 009
Sonstige Entwicklungs- und Ernährungsstörungen	24 409	7 600	4 485	9 435	11 410	25 635	72 909	101 339	76 858	—	334 080
Herz- und Gefäßkrankheiten (einschl. Gehirnschlag)	2 143	2 492	36 813	58 135	82 725	220 876	475 520	695 442	366 146	—	1 940 292
Krankheiten des Nervensystems und der Sinnesorgane	8 065	18 522	24 480	31 350	32 805	69 914	89 469	71 795	22 555	—	368 955
Bronchitis	1 557	3 904	561	1 217	1 141	3 107	9 463	21 890	21 513	—	64 353
Pneumonie	8 403	38 000	15 510	34 698	43 930	85 450	122 375	137 925	76 796	—	563 087
Sonstige Krankheiten der Atmungsorgane	2 932	10 133	8 409	18 567	24 247	49 199	90 114	129 965	73 732	—	407 298
Krankheiten der Verdauungsorgane	30 813	19 602	36 253	56 917	68 177	118 595	181 089	147 263	54 058	—	712 767
Krankheiten der Harnorgane	254	1 370	14 202	17 958	39 081	83 897	153 775	142 824	61 596	—	514 957
Folgen der Schwangerschaft und Geburt (einschl. Kindbettfieber)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Sonstige nicht venerische Krankheiten der Geschlechtsorgane	16	—	—	304	1 141	1 036	1 505	8 113	12 503	—	24 618
Andere und unbekannte Todesursachen	3 104	3 322	13 268	20 697	23 391	51 011	67 747	52 660	21 084	—	256 284
Zusammen	92 097	225 216	442 884	841 888	1 090 262	1 664 468	2 310 282	2 363 555	1 059 214	—	10 089 866

Tabelle V.

Der Geldwert der durch die einzelnen Todesursachen vernichteten Leben einer Generation von 1000 Mädchengeburten.

Todesursache	Geldwert (in Mark) der Verstorbenen aus 1000 gleichzeitig geborenen Mädchen mit einem Todesalter										Zusammen
	0—1	1—5	5—15	15—25	25—35	35—45	45—55	55—65	65—75	über 75	
Akute ansteckende Kinderkrankheiten	3 083	61 357	125 431	13 149	3 651	2 279	1 376	735	98	—	211 159
Tuberkulose	1 295	26 044	83 272	336 761	371 738	238 015	149 511	99 927	31 238	—	1 337 801
Sonstige Allgemeininfektionen (einschließlich Geschlechtskrankheiten und Zoonosen)	2 374	2 890	14 502	36 282	41 532	33 558	34 754	42 494	27 855	—	236 241
Vergiftungen	17	166	1 346	24 107	16 887	18 022	13 248	10 654	2 011	—	86 458
Äußere Einwirkungen	228	3 687	13 156	35 308	26 015	26 101	34 410	23 390	13 633	—	175 928
Tumoren	79	764	3 438	13 636	59 788	182 706	341 519	352 440	149 327	—	1 103 697
Sonstige Entwicklungs- und Ernährungsstörungen	15 778	5 481	3 438	4 383	7 531	11 393	26 324	58 413	85 379	—	218 120
Herz- und Gefäßkrankheiten (einschl. Gehirnschlag)	1 589	2 026	31 096	49 918	72 568	139 826	257 559	411 343	339 798	—	1 305 723
Krankheiten des Nervensystems und der Sinnesorgane	4 972	15 580	21 378	21 671	21 451	35 216	44 561	39 310	16 281	—	220 420
Bronchitis	975	2 857	897	974	1 141	1 450	3 441	12 981	20 989	—	45 705
Pneumonie	6 018	31 991	14 651	14 853	27 612	30 658	51 443	83 518	73 511	—	334 255
Sonstige Krankheiten der Atmungsorgane	2 004	6 644	7 176	14 610	16 202	21 444	36 303	66 741	57 328	—	231 452
Krankheiten der Verdauungsorgane	19 696	15 115	32 890	48 213	61 386	71 467	84 132	83 885	48 108	—	464 892
Krankheiten der Harnorgane	224	1 628	9 119	18 019	25 102	41 637	69 680	70 782	34 573	—	270 764
Folgen von Schwangerschaft und Geburt (einschl. Kindbettfieber)	—	—	—	62 579	128 477	66 702	1 376	—	—	—	259 134
Sonstige nicht venerische Krankheiten der Geschlechtsorgane	12	—	—	7 061	20 538	15 951	7 570	2 694	441	—	54 267
Andere und unbekannte Krankheiten	2 378	2 525	9 269	12 905	18 712	28 380	37 851	45 555	19 371	—	176 946
Zusammen	60 722	178 755	371 059	714 429	920 331	967 805	1 195 058	1 404 862	919 941	—	6 732 962

48 Jahren; dividiert man die 1919 auf der augenblicklichen Fläche des Reiches gezählte Bevölkerung von fast 60 Millionen durch diese mittlere Lebensdauer, so findet man, daß die Geburtsjahrgänge, die jetzt die Bevölkerung bilden, im Durchschnitt einer jährlichen Gesamtgeburtenzahl von 1 250 000 entstammen. Das sind rund 650 000 Knabengeburten und 600 000 Mädchengeburten, also 625 000 bzw. 580 000 Lebendgeburten. Auf die jetzige Bevölkerung bezogen bedeuten 1 250 000 Geburten jährlich eine Gesamtnatalität von etwa 20‰, Lebendnatalität von über 19‰; es ist zu hoffen, daß man wenigstens mit diesen Zahlen auch in Zukunft rechnen darf.

Demnach erhält man, wenn man die Endzahlen der Tab. IV mit 650 und die der Tab. V mit 600 multipliziert, den jährlichen Menschenwertverlust des Deutschen Reiches in absoluten Zahlen; die Ergebnisse dieser Berechnung bringt Tab. VI.

In Tab. VII ist dann zusammengestellt, wie der Anteil der einzelnen Todesursachen sich einerseits bei der absoluten Betrachtungsweise der Tab. II und III (wieder unter Berücksichtigung des Knabenüberschusses bei der Berechnung), andererseits bei der Wertberücksichtigung gemäß Tab. IV, V, VI verhält.

Tab. VII zeigt, wie die scheinbar so große Rubrik „*Sonstige Entwicklungs- und Ernährungsstörungen*“, die hauptsächlich einerseits angeborene Lebensschwäche, andererseits Altersschwäche enthält, bei der hier gewählten Betrachtungsart auf ein Viertel ihrer Bedeutung zurücksinkt, wie die Verdauungskrankheiten, die hauptsächlich das Säuglingsalter betreffen, und wie Bronchitis und Pneumonie, die hauptsächlich das Greisenalter betreffen, an Bedeutung abnehmen; wie aber andererseits bei dieser Betrachtung die *Tuberkulose* deutlich einen überragenden Platz als *fürchterlichste Wertvernichterin* der Menschheit einnimmt; allein durch Vernichtung von Menschenleben kostet sie uns jährlich $2^1/_3$ Milliarden, es läßt sich schätzen, daß sie durch verlorene Arbeitsfähigkeit intra vitam einen Verlust von einer weiteren Milliarde jährlich bedingt.

Also nicht nur vom ethischen Standpunkte aus, wonach Menschenleben das höchste Gut eines Staates sind, sondern auch vom rein materiellen aus müssen die Mittel der Allgemeinheit im äußerst möglichen Ausmaße der Tuberkulosebekämpfung zugeführt werden.

Doch darf man andererseits aus diesen Tabellen nicht den unlogischen Schluß ziehen, Krankheiten, die hier nicht stark vertreten wären, bedürften keiner besonderen Bekämpfung, das dafür aufgewandte Geld könnte anderweitig bessere Verwendung finden. Dieser Schluß wäre unbedingt dort falsch, wo es sich um Krankheiten handelt, die an sich die Tendenz zu starker Ausbreitung haben, die aber durch die getroffenen Maßnahmen zurückgehalten werden. Das wichtigste Beispiel hierfür sind die Pocken; sie sind in den vorstehenden Zahlen nicht be-

Tabelle VI.
Der Wert der durch die einzelnen Todesursachen jährlich im Deutschen Reiche vernichteten Menschenleben.

Todesursache	Wert der vernichteten Menschenleben in Millionen Mark
Akute ansteckende Kinderkrankheiten	286,3
Tuberkulose	2 331,9
Sonstige Allgemeininfektionen (einschließlich Geschlechtskrankheiten und Zoonosen)	375,8
Vergiftungen	172,5
Äußere Einwirkungen . .	571,7
Tumoren	1 339,5
Sonstige Entwicklungs- und Ernährungsstörungen .	348,0
Herz- und Gefäßkrankheiten (einschl. Gehirnschlag) .	2 044,6
Krankheiten des Nervensystems und der Sinnesorgane	372,1
Bronchitis	69,3
Pneumonie	566,6
Sonstige Krankheiten der Atmungsorgane	403,6
Krankheiten der Verdauungsorgane	742,2
Krankheiten der Harnorgane	497,2
Folgen von Schwangerschaft u. Geburt (einschl. Kindbettfieber)	155,5
Sonstige nicht venerische Krankheiten der Geschlechtsorgane	48,6
Andere und unbekannte Todesursachen	272,8
Zusammen	10 598,2

Tabelle VII.
Die Bedeutung der einzelnen Todesursachen bei absoluter und bei wertberücksichtigender Betrachtung.

Todesursache	Anteil an der Gesamtsterblichkeit in % bei absoluter Betrachtung	bei wertberücksicht. Betrachtung
Akute ansteckende Kinderkrankheiten	3,6	2,7
Tuberkulose	10,5	22,0
Sonstige Allgemeininfektionen (einschließlich Geschlechtskrankheiten und Zoonosen)	3,2	3,5
Vergiftungen	0,7	1,6
Äußere Einwirkungen . .	3,1	5,4
Tumoren	10,0	12,6
Sonstige Entwicklungs- und Ernährungsstörungen .	12,8	3,3
Herz- und Gefäßkrankheiten (einschl. Gehirnschlag) .	20,9	19,3
Krankheiten des Nervensystems und der Sinnesorgane	3,8	3,5
Bronchitis	1,7	0,7
Pneumonie	7,7	5,3
Sonstige Krankheiten der Atmungsorgane	4,7	3,8
Krankheiten der Verdauungsorgane	10,5	7,0
Krankheiten der Harnorgane	3,5	4,7
Folgen von Schwangerschaft u. Geburt (einschl. Kindbettfieber)	0,6	1,5
Sonstige nichtvenerische Krankheiten der Geschlechtsorgane	0,4	0,5
Andere und unbekannte Todesursachen	2,3	2,6
Zusammen	100,0	100,0

sonders aufgeführt, sondern unter „sonstige Allgemeininfektionen" enthalten; ihr Anteil am Werte aller vernichteten Menschenleben beträgt nur 0,001%. Würden wir dagegen unseren festen Impfschutz preisgeben, so könnte doch niemand dafür bürgen, daß sich nicht — gerade

unter den heutigen Verhältnissen — wieder Zustände wie vor Einführung des Impfzwanges entwickelten. Diese Zustände sind heute — nach einem halben Jahrhundert des guten Impfschutzes, den uns das Impfgesetz von 1874 gewährt— stark in Vergessenheit geraten; um sie zu verdeutlichen, habe ich nach der gleichen Methode wie für 1906 bis 1910 auch für 1871 die Verluste durch Pocken nach der Berliner Sterblichkeitsstatistik entwickelt. Diese Berechnung konnte allerdings nur ungefähr erfolgen, da in jenem Jahre infolge des Krieges der Bevölkerungsstand nicht genau festzustellen war, und daher für dasselbe auch keine Sterblichkeitstafeln berechnet wurden. Man kommt bei dieser Berechnung für je eine Generation von 1000 Knaben bzw. Mädchengeburten auf 2,65 bzw. 2,23 Millionen M. Rechnet man diese Zahl wieder auf Generationen aus durchschnittlich 1 250 000 Geburten um, um zu sehen, was uns heute *ein Pockenjahr* in Deutschland gleichen Verlaufs wie 1871 in Berlin — allein vom materiellen Standpunkt aus — kosten würde, so erhält man einen *Menschenwertverlust von 3 Milliarden M.*, also so viel, wie uns heute die schlimmste noch herrschende Seuche kostet!

Und mit wie *geringen Mitteln* wird diese Ersparnis von 3 Milliarden M. erzielt, ganz zu schweigen von den ideellen Werten, die so gerettet werden! Der preußische Haushaltplan für 1913 setzt für das Impfwesen *ganze 110 366 M.* aus! Rechnet man dazu noch den Wert der von Ärzten und Hilfspersonal mit der Impfung von jährlich $2^1/_2$ Millionen Kindern geleisteten Arbeit mit etlichen Millionen, so kommt man doch auch bei höchster Bewertung nur auf Zahlen, welche sich zu den erwähnten 3 Milliarden überhaupt kaum in ein Verhältnis bringen lassen. So geringe Mittel sind also nur erforderlich, um so großes Unheil sicher abzuwehren; etwas ist freilich noch erforderlich: nämlich die Standhaftigkeit der gesetzgebenden Faktoren gegenüber dem Geschrei des Aberglaubens, die man hoffentlich doch noch voraussetzen darf!

(Aus der I. Medizinischen Klinik der deutschen Universität in Prag. — Vorstand: Prof. Dr. *R. Schmidt.*)

Die Mastix-Lecithinreaktion und ihre theoretischen Grundlagen.

Von

Dr. **Hugo Adler** und **Franz Sinek.**

Mit 3 Textabbildungen.

In Nr. 45 der Klinischen Wochenschrift 1923 haben wir über eine neue Luesserumreaktion berichtet und in gedrängter Kürze die Grundlagen der Reaktion, Herstellung der Mastixemulsion, Technik der Reaktion, ihre klinische Verwertbarkeit und theoretische Bedeutung angegeben. Da wir in der Zwischenzeit noch weitere praktische Erfahrungen gesammelt und die experimentellen Grundlagen näher studiert haben, wollen wir nunmehr das Ergebnis unserer Untersuchungen mitteilen.

Von dem Bestreben geleitet, die Mängel der meisten bisherigen Flockungsreaktionen zu beseitigen, gingen wir daran, die grob makroskopisch sichtbare Fällung des Mastixkolloids für eine technisch einfache Luesreaktion zu verwerten. Aus den so zahlreichen Untersuchungen über das Wesen der WaR., die letzten Endes noch immer ein ungelöstes Rätsel der Immunitätswissenschaft bildet, hebt sich, nachdem die ursprüngliche Ansicht *Wassermanns* von einem gegen das Spirochäteneiweiß gerichteten spezifischen Immunkörper gefallen war, eine Erkenntnis mit aller Deutlichkeit hervor: *Das Antigen ist ein Lipoid.* Seit die Alkohollöslichkeit der für die Reaktion wichtigen Antigenbestandteile als gesichert gilt, eine Entdeckung, die fast gleichzeitig an drei Stellen gemacht wurde (*Wassermann-Porges-Meier, Landsteiner-Müller-Pötzl, Levaditi-Yamanouchi*), hat es auch nicht an erfolgreichen Versuchen gefehlt, das Organextrakt durch reine Lipoide zu ersetzen: *Wassermann, Porges* und *Meier* führten das Lecithin in die Reaktion ein, *Sachs* und *Altmann* das oleinsaure Natrium, *Fleischmann* Cholesterin und Vaselin, *Levaditi* und *Yamanouchi* gallensaure Salze, *Sachs* und *Rondoni* Seife + Lecithin, *Hermann* und *Perutz* taurocholsaures Natrium, *Teruuchi* und *Toyoda* das aus Ochsenherzmuskel gewonnene Cuorin. Doch haben sich diese Reaktionen in der Praxis nicht bewährt: sofern diese Lipoidstoffe im Komplementbindungsverfahren verwendet wurden, erwiesen sie sich den Organextrakten gegen-

über unterlegen, indem sie zu inkonstante Hemmungen geben und die zu verwendende Dosis zu enge, schwankende Grenzen hat, sofern sie als Grundlage der technisch einfacheren Flockungsreaktionen dienten, mußten sie verläßlicheren und dabei einfacheren neueren Methoden weichen.

Bei unseren Untersuchungen gingen wir von der Vorstellung aus, daß es möglich sein müßte, die Fällung des Mastixkolloids (ähnlich wie das hämolytische System im Komplementbindungsverfahren) gewissermaßen nur als Indicator für den zwischen Luesserum und lipoidem Antigen sich abspielenden Vorgang der Bindung und Flockenbildung zu verwenden. Als Lipoid wählten wir ein Lecithin-Cholesteringemisch in alkoholischer Lösung. Nach systematischen Untersuchungen, auf die wir nicht näher eingehen wollen, hat sich uns zur Reaktion folgende Emulsion am besten bewährt: Zu 1,0 ccm einer 10proz. alkoholischen Mastixlösung (10 g käufliches Mastixharz in 100 ccm Alkohol abs. gelöst und filtriert) + 0,1 ccm einer 10proz. alkoholischen Lecithinlösung [10 g Lecithinum puriss. ex ovo Merck[1]) in 100 ccm Alkohol abs. durch Schütteln und leichtes Erwärmen gelöst und filtriert] + 2,0 ccm einer 0,5proz. alkoholischen Cholesterinlösung (0,5 g Cholesterinum Merck in 100 ccm Alkohol abs. unter Erwärmen gelöst) läßt man 40 ccm Aqua bidestillata aus einer Bürette in dünnem Strahle unter ganz leichtem Schwenken des Glasgefäßes derart zufließen, daß man hierzu ca. 30—40 Sekunden benötigt. Es empfiehlt sich, die genannten drei alkoholischen Lösungen in dem angegebenen Verhältnis zu mischen und von dieser alkoholischen Mischlösung, die unbegrenzt haltbar ist, je 3,1 ccm auf 40 ccm Wasser zu verwenden. Nach dem Wasserzusatz entsteht eine milchig trübe Emulsion, die man mindestens 1 Stunde bei Zimmertemperatur reifen läßt, nach welcher Zeit sie zum Versuche verwendet werden kann. Die Haltbarkeit der fertigen Emulsion ist relativ groß, noch nach 2—3 Wochen konnten wir eine unverminderte Gebrauchsfähigkeit feststellen. Werden größere Mengen von Emulsion benötigt, so empfiehlt es sich, dieselben durch Zusammenschütten von je 40 ccm auf die eben beschriebene Weise hergestellter fertiger Emulsion zusammenzustellen, da sonst die Verdünnungszeit nicht im richtigen Verhältnis eingehalten wird, welche von ausschlaggebender Bedeutung für den Ausfall der Reaktion ist. Seit den Untersuchungen von *Sachs* und *Rondoni* wissen wir ja, daß die Art und Geschwindigkeit der Extraktverdünnung eine große Bedeutung besitzt. In Analogie hierzu bildet sich auch bei unserer Reaktion bei raschem Wasserzusatz eine wenig getrübte opake Flüssigkeit von geringer Reaktionsempfindlichkeit, während allzu langsam verdünnte Emulsionen sehr trübe sind und unspezifische Flockungen ergeben können.

Die zur Reaktion benutzten Gefäße sollen möglichst rein gehalten werden, da z. B. kleinste Beimengungen von Säuren oder Alkalien das Resultat wesentlich beeinträchtigen können. Die Reaktion wird derart angestellt, daß das eine halbe Stunde bei 55° inaktivierte Serum in den Mengen 0,5 ccm und bei eventueller Auswertung des Serums noch 0,25, 0,125 usw., in phys. NaCl-Lösung auf 1 ccm gebracht, entsprechend den Verdünnungen 1 : 2, 1 : 4, 1 : 8 usw., in den üblichen Wassermann-Röhrchen aufgestellt wird. Neuerdings haben uns weitere zahlreiche Untersuchungen mit unserer Reaktion bewiesen, daß es bei größerem Material vollkommen genügt, zu diagnostischen Zwecken pro Serum bloß ein einziges Röhrchen mit 0,5 Serum + 0,5 NaCl-Lösung zu verwenden. Zu den Serumverdünnungen wird je 1 ccm der fertigen Emulsion hinzugesetzt und die Reaktion nach

[1]) Neuerdings hat sich uns ein fettfreies Lecithin, das uns von der Firma Bohringer zu Versuchszwecken freundlichst zur Verfügung gestellt wurde, sehr gut bewährt und in einigen Fällen dem *Merck*schen Präparat überlegen erwiesen.

12stündigem *Aufenthalt bei Zimmertemperatur* endgültig abgelesen. Doch lassen sich grobe Resultate bereits nach 1—2 Stunden, bei einiger Übung auch schon nach einigen Minuten erkennen. Ein Röhrchen mit 1 ccm NaCl-Lösung + 1 ccm Emulsion dient für den ganzen Versuch als Kontrolle.

Die Ablesung erfolgt in der Regel makroskopisch. Nur zu allerfeinsten Flockungen benötigt man gelegentlich eine Lupe. Das Resultat wird in Form einer Kurve notiert, oder man begnügt sich bei rein diagnostischen Reaktionen mit der bloßen Notierung des Ergebnisses. Nach Art der Liquorreaktionen unterscheidet man 4 Trübungs- und 4 Fällungsgrade: Von der kaum opaken Flüssigkeit mit der Farbe normalen Serums (Trübung 1) bis zur kaum durchsichtigen Flüssigkeit (Trübung 4) gibt es fließende Übergänge. Die maximale Fällung, bei der dichte Flocken den Boden der Eprouvette bedecken und die darüber stehende Flüssigkeit vollkommen wasserklar wird, bezeichnen wir mit ++++, ist die darüberstehende Flüssigkeit noch etwas getrübt +++, ein deutlicher, den Boden des Versuchsröhrchens in dünner Schicht bedeckender Flockenniederschlag ++, während der spärliche Bodensatz in der Kuppe der Eprouvette, den man sich durch leichtes Aufwirbeln deutlich sichtbar machen kann, als +-Fällung bezeichnet. Allerfeinste, nur mit starker Lupe bzw. Agglutinoskop sichtbare Flockenbildung wird zwischen maximaler Trübung und Fällung notiert. Es ist wünschenswert, die Sera in möglichst frischem Zustande zu verwenden, oder mindestens bald vom Blutkuchen zu trennen und zu inaktivieren, da alte Sera zu unspezifischen Reaktionen neigen, ebenso bakteriell verunreinigte. Dagegen sind chylöse und hämolytische Sera gut verwendbar.

Ausfall der Reaktion: Das *Luesserum* ruft eine in der Röhrchenreihe nach abwärts abnehmende *Ausflockung* der Emulsion hervor, das *Normalserum* bewirkt eine weitgehende *Aufhellung* der Trübung. In Kurvenform notiert, verhält sich Lues- und Normalserum, wie Abb. 1 zeigt.

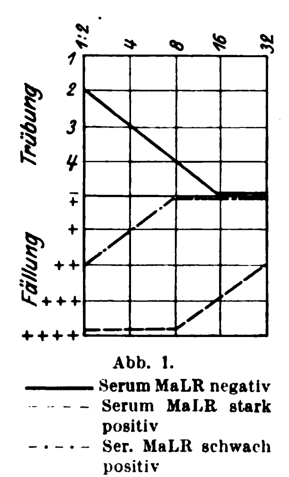


Abb. 1.
——— Serum MaLR negativ
– · – · Serum MaLR stark positiv
- - - - Ser. MaLR schwach positiv

Stark positive Luessera flocken manchmal noch bis ins vierte Röhrchen, schwach positive manchmal nur im ersten Röhrchen inkomplett, doch ist die Reaktion immer makroskopisch wahrnehmbar. Es muß jedoch hier bemerkt werden, daß ganz schwache Flockungen (+ oder ±) im ersten Röhrchen nur mit Reserve für die Diagnose einer Lues zu verwerten sind und etwa der inkompletten Hemmung bzw. dem „Schleier" bei der WaR. entsprechen, also z. B. nur bei anamnestisch festgestellter Lues und bei Fehlen sonstiger schwerer Organerkrankungen nach der positiven Seite zu deuten sind.

Was die klinische Verwertbarkeit unserer Reaktion anlangt, so verfügen wir derzeit über Untersuchungen an 665 verschiedenen Seren. Von diesen waren

WaR.	+	—	—	+
MaLR.	+	—	+	—
	188	431	43	3
			Hiervon 11 Fälle klinisch sicherer Lues, der Rest, in der Mehrzahl schwach positive Reaktionen (+), verteilt sich auf Fälle von Endocarditis lenta, schwere Tbc. pulm., Pneum. croup., Gravidität, Diabetes usw.	
Übereinstimmend . . 93%			Nicht übereinstimmend 7%	

Hier sei auch bemerkt, daß auch wassermannpositive *Liquores* mit unserer Reaktion positive Resultate ergeben. Doch ist entsprechend den hohen Dosen bei der Serumreaktion auch hier die zu verwendende Menge größer als bei den sonstigen Luesreaktionen. Stark positive Liquores geben meist in den Mengen von 1,0—0,5 ccm Flockung.

Aus den obigen Zahlen ergibt sich folgendes: Wassermannpositive Luesfälle geben in der Regel eine positive MaLR., ein negativer Ausfall spricht mit allergrößter Wahrscheinlichkeit gegen eine aktive Lues. Dagegen ist die Zahl der mit unserer Reaktion positiven wassermannegativen Fälle relativ hoch. Dies erklärt sich aus der größeren Empfindlichkeit unserer Reaktion, wie wir sie gegenwärtig handhaben. Wohl liegt es in unserer Hand, ihre Schärfe abzustumpfen, indem man bloß den Wasserzusatz zur alkoholischen Lösung in kürzerer als der oben angegebenen Zeit erfolgen läßt, doch wollen wir gerade auf die große Empfindlichkeit unserer Reaktion mit Nachdruck hinweisen. Seit man mit der Anschauung gebrochen hat, daß es sich bei den Luesreaginen um spezifische, gegen den Krankheitserreger gerichtete Antikörper handle, wird die Erkenntnis immer deutlicher, daß die Spezifität der WaR. nicht eine immunbiologische, sondern eine klinische ist, indem bei gewisser Versuchsanordnung innerhalb einer gewissen Breite der an der Reaktion beteiligten Stoffe fast ausschließlich Luessera positiv reagieren. Nimmt man größere Serum- oder Extraktmengen oder verwendet man feinere Reaktionen, wie z. B. das Aktivverfahren, dann spricht ein positiver Ausfall der Reaktion bekanntlich nicht mehr mit so großer Sicherheit für eine Lues, indem auch andere Erkrankungen, die auch bei der Original-WaR. gelegentlich ein positives Resultat ergeben können (wie schwere Tuberkulose, Malaria, Scharlach, Endokarditis, croupöse Pneumonie, Diabetes, Carcinom, Gravidität usw.), durch ein positives Resultat die klinische Verwertbarkeit der Reaktion beeinträchtigen können. Wenn man sich bezüglich der Natur des Antigens im Organismus des Luetikers auf den Boden der Lipoidhypothese stellt (*Weil* und *Braun*, *Wassermann*, *Citron* usw.) und annimmt, daß durch Gewebszerfall entstandene lipoidartige Zellsubstanzen in die Säfte eindringen und zur Bildung von Autoantikörpern Veranlassung geben, so wird es verständlich, daß zwischen dem Serum bei Lues und den oben genannten Erkrankungen, die durchweg mit starkem Gewebszerfall einhergehen, nicht qualitative, sondern nur quantitative Unterschiede bestehen und nur von der Reaktionsbreite des Luesserums im Vergleich zum Normalserum wird die klinische Verwendbarkeit einer Luesreaktion abhängig sein. Deshalb ist auch die WaR. allen übrigen Methoden, besonders auch den Flockungsreaktionen, an Sicherheit überlegen. Darum wird man gut daran tun, vorläufig alle übrigen vereinfachten Methoden doch immer wieder von der WaR. kontrollieren zu lassen. Doch muß man andererseits zugeben, daß auch nach schärferen Methoden ein Bedürfnis bestehe, um sowohl tertiäre und quartäre Formen des Syphilis mit negativer WaR. in ihrer Ätiologie zu erfassen, als auch in der Frühdiagnose der Lues möglichst frühzeitig Anhaltspunkte für das Bestehen einer Spirochäteninfektion zu gewinnen. Wir verfügen über eine größere Anzahl von sicheren Sklerosen mit positivem Spirochätenbefund, die bei noch negativer WaR. (*Kaup*scher Modifikation) bereits eine positive MaLR. ergaben. Deshalb ist gewiß die Einführung der Reaktion in die dermatologische Praxis empfehlenswert. Auch in der internen Klinik erweist sie sich wegen des positiven Ausfalles bei vielen Fällen von Lues latens und tertiären und quartären Formen mit negativem Wassermann ganz brauchbar, da es so gelingt, eine größere Zahl von suspekten Fällen ätiologisch zu klären, als bei bloßer Anstellung der WaR. Natürlich gibt es, wie nicht anders zu erwarten, auch Ausschläge nach der Gegenseite, die jedoch an Zahl geringer sind. Wohl muß man sich vor Augen halten, daß vereinzelt auch bei den oben genannten, nicht luetischen

Erkrankungen positive Reaktionen auftreten können (ähnlich wie bei empfindlich eingestellter WaR.), doch erreichen diese für gewöhnlich keine besondere Stärke, auch ist der Prozentsatz dieser Fehlresultate gering. Doch möchten wir an dieser Stelle noch einmal darauf hinweisen, unsere Reaktion vorläufig nur zusammen mit der WaR. und als ihre wünschenswerte Ergänzung anzustellen. Hält man sich diese Tatsache vor Augen, dann wird der Wert unserer Reaktion hierdurch nicht Schaden leiden. Wir möchten ganz besonders auf ihre technische Einfachheit und hohe Empfindlichkeit hinweisen, die uns neben den theoretischen Ergebnissen unserer Arbeit den Mut gibt, zu den vielen Flockungsreaktionen noch eine neue hinzuzufügen.

Experimentelle Ergebnisse.

I. Verhalten von reiner Mastixemulsion zum menschlichen Serum.

Den Ausgangspunkt nahmen unsere Untersuchungen von dem Studium des Verhaltens von Mastixemulsion gegenüber menschlichem Serum.

Schon im Jahre 1904 haben *Neisser* und *Friedemann* in ihren Versuchen gezeigt, daß Eiweißkörper in größeren Mengen eine Mastixemulsion gegen die Ausflockung durch Elektrolyte zu schützen vermögen, in kleineren Mengen jedoch in Elektrolytlösungen, die an und für sich zur Fällung nicht ausreichen, den Mastix ausflocken. Diese Eiweißmengen sind sehr klein und noch in einer Konzentration von 1 : 1 500 000 flockt z. B. Gelatine bei der Kochsalzkonzentration von 0,4% die Mastixemulsion aus; ebenso wie Gelatine verhält sich nach den Untersuchungen der beiden Autoren auch Blutserum, Blutegelextrakt, wässerige Bakterienextrakte usw. Die Schutzwirkung, die als Erhöhung der Oberflächenviscosität durch die „umhüllende Eigenschaft“ der Eiweißkörper aufgefaßt wird, und nur „einen Ausschnitt der Fällungskurve zwischen Eiweiß und Kolloid in salzhaltiger Lösung“ darstellt, wurde später von *Emanuel* zu seiner Liquorreaktion verwendet, indem die in normalem Liquor enthaltenen Eiweißkörper das Mastixkolloid vor der Salzflockung schützen, während im pathologisch veränderten Liquor Stoffe auftreten, welche Flockung hervorrufen. Ähnlich wie der pathologische Liquor verhalten sich auch die aus dem Serum gewonnenen Globuline.

Untersucht man das Verhalten des menschlichen Blutserums gegenüber dem Mastixkolloid in physiologischer Kochsalzlösung, also einer Elektrolytkonzentration, die in der Regel bei bestimmter Herstellung der Emulsion[1]) auf dieselbe nicht flockend wirkt, so ergibt sich in Analogie zu *Neisser* und *Friedemann*, daß das Serum in starker Konzentration schützt, in schwacher Konzentration jedoch die Emulsion zur Flockung bringt, und zwar mit großer Regelmäßigkeit etwa in den Konzentrationen 1 : 128—1 : 32 000, ohne Unterschied, ob das Serum einem gesunden Menschen entstammt oder einem Luetiker. Erst nach der Publikation unserer ersten Mitteilung erhielten wir Kenntnis von den Untersuchungen von *Bauer* und *Eder*, welche nach Ermittlung der eben flockenden Kochsalzmenge im Vorversuch bei Verwendung einer noch trübenden und einer schon flockenden Lösung gewisse Differenzen innerhalb der genannten Fällungszone zwischen Lues- und Normalserum

---

[1]) Zu 1,0 einer 10 proz. alkoholischen Mastixlösung + 2,0 ccm Alkohol abs. läßt man 40,0 ccm dest. Wasser aus einer Bürette in ca. 30—40 Sekunden zufließen.

nachweisen konnten. Beginnt man jedoch die Reihe der Serumverdünnung anstatt wie es sonst üblich bei 1 : 4 schon in der Konzentration von 1 : 2, so zeigt es sich, daß menschliches Blutserum — in aktivem Zustande — bei der genannten Herstellung der Mastixemulsion dieselbe *mit großer Regelmäßigkeit in den stärksten Konzentrationen ausflockt*, und zwar meist in den beiden ersten Röhrchen. Das Inaktivieren beseitigt in den allermeisten Fällen diese Fähigkeit des Serums. Erst nachträglich konnten wir feststellen, daß bereits im Jahre 1911 *Gengou* zu ähnlichen Resultaten gelangte, indem er nachwies, daß seine Mastixemulsion durch aktives Rinderserum gefällt werde, während das Inaktivieren diese Fähigkeit zerstöre. Das gleiche konnte er auch für Menschen-, Hammel- und Ziegenserum nachweisen. Hinzufügen von Komplement zum inaktivierten Serum macht dasselbe wieder reaktionsfähig. Auch wir konnten feststellen, daß sich inaktiviertes Menschenserum, das die flockende Fähigkeit gegenüber unserer Mastixemulsion verloren hat, durch Komplementzusatz wieder reaktivieren lasse.

Serum B (Tbc. pulm.) 0,5 aktiv	+ 0,5 NaCl	+++
„ „ „ „ 0,5 inaktiv	+ 0,5 NaCl	2[1])
„ „ „ „ 0,5 „	+ 0,2 frisches Meerschw.-Serum . .	+++
„ „ „ „ 0,5 „	+ 0,2 inaktives Meerschw.-Serum .	4
Frisches aktives Meerschweinchenserum 0,5 + 0,5 NaCl		++
Dasselbe inaktiviert		3

Eine diagnostische Verwertbarkeit resultiert aus diesem Verhalten des menschlichen Serums nicht, denn wenn auch besonders das Luesserum zu einer stärkeren Flockung des Mastixkolloids in den hohen Konzentrationen neigt, so ist dieses Verhalten doch zu inkonstant und findet so häufig auch bei normalen Seren statt, daß eine Unterscheidung auf diese Weise nicht glückt.

II. Zusatz von Lipoiden zur Mastixlösung.

Hat sich uns die reine Mastixemulsion wegen ihres zu inkonstanten Verhaltens gegenüber dem Serum für diagnostische Zwecke als unbrauchbar erwiesen, wozu auch noch die Launenhaftigkeit dieser Emulsion infolge ihrer Labilität gegenüber Elektrolyten kommt, so brachte der Zusatz von Lipoiden eine wesentliche Änderung in die Sachlage. Gibt man zu je 1,0 der alkoh. Mastixstammlösung 0,1 ccm einer 10proz. alkoh. Lecithinlösung, so wird die nunmehr hergestellte Emulsion vom Normalserum nicht gefällt, dagegen tritt im Luetickerserum, von der Verdünnung 1 : 2 angefangen, eine mehr oder minder starke und weitgehende Flockung auf.

Das Lecithin wirkt also in doppelter Beziehung: einerseits macht es die sonst ziemlich willkürlich eintretende Mastixfällung gewisser-

---

[1]) = 2. Grad Trübung

maßen für die Lues spezifisch, worauf wir noch später eingehend zurückkommen werden, andererseits macht es die labile Mastixsuspension namentlich gegen Elektrolytlösungen merklich widerstandsfähig und gibt erst dadurch die Möglichkeit, bei Einhaltung der vorgeschriebenen Technik von äußeren Umständen unabhängige stabile Emulsionen und hierdurch stabile Versuchsresultate zu erhalten. Eine Prüfung der Salzempfindlichkeit reiner Mastixemulsionen und von Mastix-Lecithinemulsionen ergibt:

Tabelle I.

1 ccm Emulsion zugesetzt zu 1 ccm	Aqua dest.	NaCl 0,85%	1%	2%	4%	6%	8%	10%	12%	15%	20%
Reine Mastixemulsion .	±	±	±	+ +	+ + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
Mastix-Lecithin-Cholesterin-Emulsion . .	4. Grad Trübg.	4	4	4	4	±	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +

Diese Doppelfunktion des Lecithins, die den Kernpunkt der ganzen Frage darstellt, ist auf Grund unserer bisherigen Kenntnisse wohl verständlich. Das Lecithin, das nach der kolloidchemischen Klassifizierung in seinen kolloidalen Eigenschaften zwischen den emulgierbaren Fetten und den hydrophilen Kolloiden steht, wobei es sich jedoch den letzteren sehr stark nähert (*Bechhold*), verhält sich gegen Kolloide und Suspensionen wie jedes andere anodisch wandernde Kolloid, indem entgegengesetzt geladene Kolloide (Eisenhydroxyd) bei geeigneten Mischungen ausflocken, die gleich geladenen (z. B. Mastixsuspension) keine Ausflockung bewirken; gegenüber Mastix übernimmt Lecithin sogar die Rolle eines *Schutzkolloids* (*Porges* und *Neubauer*). Aus dieser Schutzkolloidwirkung des Lecithins erklärt sich ohne weiteres die Stabilität des Doppelkolloids. Die Rolle des Lecithins bei der Luesserumreaktion wurde schon seinerzeit durch die grundlegenden Untersuchungen von *Wassermann*, *Porges* und *Meier* festgestellt und von den beiden letztgenannten Autoren auch eine praktisch brauchbare Flockungsreaktion mit 1 proz. wässeriger Lecithinemulsion ausgearbeitet. Verwendet man bei unserer Versuchstechnik das Lecithin ohne den Mastixzusatz, so kann man in Luetikerseren auch häufig allerfeinste Flockung erzielen, die manchmal nur mit Lupe sichtbar wird, jedoch viel zu inkonstant auftritt und zu schwierig ablesbar ist.

Aus den bisherigen Untersuchungen ergibt sich uns ein Einblick in das Wesen unserer Reaktion, die wir uns folgendermaßen vorzustellen haben: Die starke Schutzkolloidwirkung des Lecithins gegenüber der Mastixemulsion bewirkt, daß letztere den im Serum wirksamen fällenden Komponenten entzogen wird. Während das normale Serum — wenigstens in aktivem Zustande — gegenüber reiner Mastixemulsion zwei Fällungszonen besitzt (Anfangskonzentration und Verdünnung von

1 : 128—1 : 32 000), zeigt die Kurve bei der Mastix + Lecithinemulsion einen gleichförmigen Verlauf (siehe Abb. 2).

Die genannte Schutzwirkung des Lecithins erhellt auch aus der Tatsache, daß mit abnehmenden Lecithinmengen die Emulsion immer deutlicher zur Flockung neigt. Das Optimum der Lecithinwirkung liegt

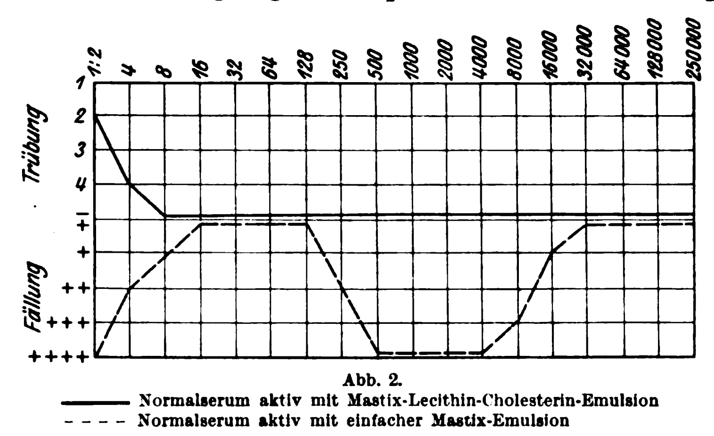


Abb. 2.
——— Normalserum aktiv mit Mastix-Lecithin-Cholesterin-Emulsion
- - - - Normalserum aktiv mit einfacher Mastix-Emulsion

bei dem *Merck*schen Präparate etwa bei der von uns verwendeten Menge. Wie bei allen Kolloidreaktionen gibt es auch hier keine kontinuierlichen Reihen, und so übt eine Vermehrung der Lecithinkonzentration bisweilen eine verminderte Schutzwirkung aus.

Die genannte Schutzwirkung des Lecithins wird beim Luesserum durchbrochen. Dieses reißt infolge seiner lipophilen Eigenschaft das Lecithin gewissermaßen aus dem Doppelkolloid heraus und setzt das nackte Mastixteilchen den im Vergleich zum Normalserum noch verstärkten fällenden Einflüssen des Luetikerserums aus. Die allerfeinste subvisible Serum-Lecithinflockung bildet einen weiteren Anstoß zur groben Ausflockung des Mastixkolloids, welches seinerseits wieder von den Eiweißkörpern des Luesserums viel eher gefällt wird als von denen des Normalserums. So haben wir es gleichsam nicht mit einer Summation, sondern mit einer Potenzierung zweier in gleicher Richtung ablaufenden Vorgänge zu tun, und hierin liegt auch die große Schärfe der Reaktion begründet, die trotzdem im Wesen eine spezifische genannt werden kann, da sie letzten Endes in der eigenartigen Lipophilie des Luesserums begründet ist.

Es lag nahe, auch andere gleichsinnig wirkende Lipoide für die Reaktion heranzuziehen, wobei in erster Linie das auch sonst in der Luesdiagnostik häufig verwendete *Cholesterin* in Betracht kam. In der Tat hat sich ein Cholesterinzusatz gut bewährt, da uns systematische Untersuchungen bewiesen, daß es abschwächend wirke, bisweilen unspezifische Resultate verhindere und positive verstärke. Hierzu kommt, daß nach den geltenden Lehren der Kolloidchemie Cholesterin in wässe-

riger Emulsion sich gegenüber den verschiedensten Salzen wie eine Mastixsuspension verhält. Lecithin kann für Cholesterin als Schutzkolloid wirken (*Porges* und *Neubauer*), also auch theoretisch eine gleichsinnige Verstärkung der Lecithinwirkung.

III. Einfluß der Serumverdünnungsflüssigkeit und des Inaktivierungsprozesses.

Die Schutzkolloidwirkung des Lecithins macht sich noch in einer anderen Richtung günstig bemerkbar. Bei den meisten Flockungsreaktionen im Serum und Liquor wirkt die große Empfindlichkeit gegenüber der Konzentration des Verdünnungsmediums störend und kleine Abweichungen hierin vermögen den Ausfall der Reaktion wesentlich zu beeinflussen. Das stabile Doppelkolloid Mastixlecithin jedoch ist in weitem Maße von der Serumverdünnungsflüssigkeit unabhängig. Kleine Schwankungen in der NaCl-Konzentration machen sich überhaupt nicht bemerkbar, ja destilliertes Wasser eignet sich ebenfalls als Verdünnungsflüssigkeit, wenn auch auf Grund unserer diesbezüglichen eingehenden Untersuchungen gesagt werden muß, daß die physiologische NaCl-Lösung das Optimum in bezug auf Verläßlichkeit im Reaktionsausfall darstellt. Das fällende Agens ist eben nicht der Elektrolyt, sondern Substanzen im Serum, auf die wir noch zu sprechen kommen.

Der Einfluß der Seruminaktivierung nimmt einen breiten Raum in den Untersuchungen über die WaR. ein. Diese haben erwiesen, daß es sich bei diesem Vorgang nicht nur um eine Zerstörung des thermolabilen Eigenkomplements handle, sondern daß es auch zu mehr oder weniger tiefgreifenden kolloidalen Veränderungen im Zustande der Eiweißkörper komme. Kurz gefaßt kann man sagen, daß die Erwärmung auf 55—56° eine stabilisierende Wirkung auf die Serumeiweißkörper, besonders auf die Globuline ausübe (*Herzfeld* und *Klinger*) und daß es außerdem noch zu einer Vermehrung der Hydroxylionenkonzentration komme (*v. Liebermann*). Daß auch die „Wassermann-Substanz" durch den Inaktivierungsprozeß wenigstens quantitative Veränderungen erfahre, beweist der Umstand, daß auch Luesseren hierdurch eine bedeutende Abschwächung ihrer Reaktionsfähigkeit erleiden, sowie ferner, daß auch normale Sera in aktivem Zustande nicht selten eine positive WaR. ergeben (*Sachs* und *Altmann*). Wohl haben *Sachs* und *Georgi* und neulich auch *Meinicke* nachgewiesen, daß sich ihre Flockungsreaktionen diesbezüglich gerade umgekehrt verhalten wie die WaR.; unsere Untersuchungen an unserer Reaktion ergeben, daß der Inaktivierungsprozeß eine wesentliche Abschwächung bedinge. Zeigt sich schon im Verhalten gegenüber reiner lecithinfreier Mastixemulsion ein wesentlicher Unterschied im Verhalten aktiver und inaktiver Sera,

indem letztere in der Regel keine Flockung in den Anfangskonzentrationen ergeben, so neigen auch nach Zusatz von Lecithin-Cholesterin zur Emulsion die aktiven Sera deutlich zu unspezifischen Resultaten — ähnlich dem Aktivverfahren bei der WaR.

Die von *v. Liebermann* nachgewiesene Erhöhung der Hydroxyl-Ionen-Konzentration scheint auch bei unserer Reaktion von Bedeutung zu sein, da wir feststellen konnten, daß Zusatz von NaOH positive Reaktionen abzuschwächen bzw. aufzuheben imstande sei, während Säurezusatz ein negatives Serum zur Flockung geeignet macht.

IV. Untersuchungen über die Natur des fällenden Agens.

Nach unseren oben angeführten Überlegungen über die Theorie unserer Reaktion lag der Gedanke nahe, daß jener lipophile Körper im Luesserum, der bei seiner großen Affinität zum Lecithin eine Fällung des Mastixkolloids hervorrufe, mit dem wirksamen Agens bei der WaR. („Wassermann-Substanz“), bzw. jenem Körper, welcher bei den diversen Flockungsreaktionen eine Bindung mit dem Extraktkolloiden eingeht, identisch sei. Ob man sich nun auf dem Boden der reinen Immunitätswissenschaft stellt und einen biologisch faßbaren Antikörper annimmt, oder allen Erscheinungen mit rein physikalisch-chemischen Erklärungen beikommen will — letzten Endes stellen beide Betrachtungsweisen nur zwei verschiedene Aussichtspunkte auf ein und dasselbe Gebiet dar. Deshalb wollen wir uns darauf beschränken, mit bloßen experimentellen Ergebnissen die Identität des fällenden Agens bei unserer Reaktion mit der „Wassermann-Substanz“ zu beweisen und uns spekulative Betrachtungen über das im Wesen noch immer ungeklärte Phänomen versagen.

Zeigt schon der Inaktivierungsprozeß in seiner Wirkung eine weitgehende Parallelität zur WaR., so beweist eine Prüfung der Thermoresistenz, daß bei unserer Reaktion ganz dieselben Verhältnisse obwalten, wie bei der WaR. und übrigens auch den übrigen bakteriellen Immunstoffen. Erhitzen auf 62—64° bringt das Serum eines Luetikers um seine positive Reaktion.

Neben dem Nachweis der Alkohollöslichkeit des Antigens und seiner Ersetzbarkeit durch Lipoide, neben dem Einfluß des Inaktivierungsprozesses ist es vor allem der Umstand, daß die wirksamen Substanzen in gewissen Eiweißfraktionen enthalten sind, der allen Luesserumreaktionen gemeinsam ist. Bei der bisherigen Unmöglichkeit der chemischen Definierung müssen wir uns wenigstens mit der Fixierung topographischer Beziehungen begnügen. Es gilt heute als feststehend, daß die Veränderungen des Luesserums in den Globulinen liegen, genauer gesagt in der Euglobulinfraktion. Diese Globulinhypothese wurde von vielen Autoren ausgebaut, sei es, daß man eine direkte Vermehrung

annahm, bzw. eine Verschiebung im Verhältnis Albumin-Globulin (*Friedemann*), sei es, daß man physikalisch-chemische Zustandsänderungen im Luesserum annimmt im Sinne einer erhöhten Labilität, bzw. Dispersitätsvergröberung der Serumglobuline (*Baumgärtel, Epstein* und *Paul*). Unsere hierhergehörigen Untersuchungen ergaben folgendes Resultat: Isoliert man die Globuline durch Fällung mit $^1/_{250}$ n HCl, so geben diese bei positiven Seren eine positive MaLR., bei negativen eine negative.

Versuch: Serum B Wassermann negativ und Serum Pl. WaR. positiv werden mit der 10fachen Menge $^1/_{250}$ n-HCl versetzt, rasch zentrifugiert, in dest. H_2O mehrmals gewaschen und in physiologischem NaCl derart gelöst, daß das in 1 ccm enthaltene Globulinquantum dem Globulingehalt von 1 ccm Serum entspricht. Die hierauf angestellte MaLR. ergibt obiges Resultat.

Allerdings muß bemerkt werden, daß gelegentlich auch Globuline von Normalserum, auf die beschriebene Weise gewonnen, eine positive Reaktion ergeben, wie man überhaupt bei allen Globulinisolierungsmethoden mit den erhaltenen Resultaten vorsichtig sein muß, da ja z. B. *Landsteiner* und *Müller* seinerzeit nachgewiesen haben, daß auch Globuline des Normalserums, durch Kohlensäurefällung gewonnen, eine positive WaR. ergeben können.

Wenn es auch nicht gelingt, die „Wassermann-Substanz" chemisch darzustellen, so ist es seit den Untersuchungen von *E. Weil* und seinen Mitarbeitern (*Toyosumi, Nakano, Breinl, Spät*) doch möglich, die wirksamen Substanzen des Luesserums biologisch zu erfassen. Ausgehend von der *Weil*schen Annahme, daß es sich bei den Luesreaginen um Antikörper gegen körpereigene, durch den pathologischen Prozeß entstehende Organstoffe handle, haben *Toyosumi* sowie *Nakano* gezeigt, daß die komplementbindenden Antiköper von Leberemulsion quantitativ gebunden und nachher in Wasser wieder abgesprengt werden können. Man mag über das wahre Wesen dieses Vorganges verschiedener Meinung sein, einen eigenen Antikörper oder physikalisch-chemische Veränderungen im Serum annehmen, — die Tatsache des Bindungsvermögens von Organbrei kann mit zur biologischen Identifizierung der Luesreagine verwendet werden. Es lag uns bei unserer Reaktion daran nachzuweisen, ob es sich nur um reine Globulinfällung handle, wie z. B. bei der *Klausner*schen Reaktion und ähnlichen Fällungsmethoden, oder ob der Parallelismus mit der WaR. sich auch auf dieses Gebiet erstrecke.

Versuch: Frische Meerschweinchenleber, in phys. NaCl-Lösung gewaschen, fein zerrieben, wird ca. 15 Minuten lang gekocht, dann nochmals zerrieben, gewaschen, bis das Spülwasser ganz klar ist, zwischen Filterpapier mäßig getrocknet, gewogen und zu je 3 g in Zentrifugierröhrchen gefüllt. Zu diesen werden je 3 ccm Serum — 3 ccm NaCl-Lösung gegeben, 1 Stunde im Brutschrank gelassen, hierbei mehrere Male geschüttelt. Mit der hierauf klar abzentrifugierten Flüssigkeit wird die MaLR. angestellt.

Das vorher stark positive Serum wurde durch Behandlung mit Organbrei seiner wirksamen Substanz beraubt, genau so wie bei der

WaR. hierdurch die komplementbindenden Stoffe an die Emulsion gebunden werden.

Die Absprengung der Antikörper aus der Organemulsion wurde folgendermaßen versucht:

Die auf oben erwähnte Weise behandelte Organemulsion wird mit phys. NaCl-Lösung bis zur Klarheit des Spülwassers zentrifugiert und hierauf mit 4 ccm NaCl-Lösung 1 Stunde lang im Wasserbad auf 47° erwärmt und hierbei mehrmals geschüttelt, mit der sodann abzentrifugierten Flüssigkeit wieder die MaLR. angestellt.

Diese fiel jedoch im Gegensatz zur Komplementbindung negativ aus. Trägt man jedoch 0,5 ccm dieser Flüssigkeit, anstatt diese Menge mit 0,5 ccm phys. NaCl-Lösung zu verdünnen, in 0,5 normalen Serums ein, dann wird die Reaktion positiv.

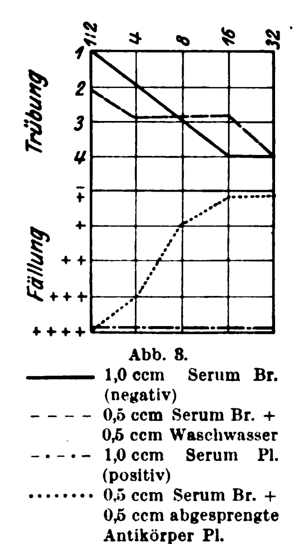


Abb. 8.
——— 1,0 ccm Serum Br. (negativ)
- - - - 0,5 ccm Serum Br. + 0,5 ccm Waschwasser
-·-·- 1,0 ccm Serum Pl. (positiv)
········ 0,5 ccm Serum Br. + 0,5 ccm abgesprengte Antikörper Pl.

Es ist also, um die isolierten wirksamen Substanzen in der Reaktion nachweisen zu können, hierfür das Serummilieu notwendig. Daß es sich bei dieser positien Reaktion nicht etwa um letzte Reste des zur Bindung benutzten Serums handelt, beweist der Umstand, daß das letzte Waschwasser vor der Absprengung, das die Eiweißreaktion noch gab, ebenfalls in Normalserum eingetragen, vollkommen negativ ausfiel. Auch eine Kontrolle bei der gleichen Behandlung eines negativen Serums ergab ein negatives Resultat.

Man kann auch, was sehr für die Annahme einer besonderen biologisch isolierbaren Substanz spricht, das durch Behandlung mit Organemulsion seiner Antikörper beraubte Serum durch Hinzufügen der aus der Organemulsion wiedergewonnenen Antikörper aufs neue komplettieren und hierdurch neuerlich eine positive Reaktion erhalten.

Tabelle II.

Luesserum K. (inakt.)	1:2	1:4
Unbehandelt	++++	++++
Erschöpft durch Behandlung mit Organemulsion	3	3
Erschöpftes Serum nach Hinzufügen der eigenen aus der Organemulsion wieder abgesprengten Antikörper	+++	+

Haben wir oben gesehen, daß der „Antikörper“ in der Globulinfraktion enthalten sei, so gelingt es auch, die Luesglobuline genau so zu erschöpfen wie das Luesserum.

Die auf oben beschriebene Weise gewonnene Globulinlösung wird mit Organemulsion behandelt und nachher in der Reaktion angesetzt. Es lassen sich mit den Globulinen des Luesserum dieselben Reaktionen ausführen wie mit diesem selbst.

Die Globulinveränderungen des Luesserums finden nach *Baumgärtel* ihren Ausdruck auch in der experimentellen Tatsache, daß ein normales Menschenserum, welches nach Zusatz von dest. Wasser die zur Ausflockung notwendigen Globulinveränderungen aufweist, durch ein Berkefeldfilter geschickt, im Filtrat eine wesentliche Verminderung der „Ultramikronenkomplexe" und einen Verlust der ausflockenden Eigenschaften aufweist. Desgleichen verliert, wie *Baumgärtel* und jüngst auch *Skrop* fand, ein unbehandeltes Luesserum durch die Filtration seine komplementbindende Eigenschaft. Auch wir konnten nachweisen, daß das inaktivierte Luesserum, wenn es der Berkefeld-Filtration unterzogen wird, sich nachher in der MaLR. wie ein normales Serum verhält; stark positive Sera werden wesentlich abgeschwächt.

Die Analogie zur WaR. und den übrigen Flockungsreaktionen wird ferner kenntlich durch den Nachweis, daß sich auch bei unserer Reaktion die im Luesserum gebildeten Flocken aus dem Extrakt und dem spezifisch-syphilitischen Serumstoff zusammensetzen, jenem Gemenge („Wassermann-Aggregat"), das *Wassermann* als das „Grundphänomen für jede Serodiagnostik der Syphilis" bezeichnet. Untersucht man bei einem stark positiven Serum mit kompletter Fällung (++++) die überstehende klare Flüssigkeit, indem man ihr neuerlich frische Emulsion zusetzt, so fällt die Reaktion negativ aus, d. h. jener Körper, welcher im Luesserum die Flockung bewirkt, ist in den Niederschlag übergegangen. Daselbst ihn direkt nachzuweisen, fällt allerdings schwer, da die Versuchsbedingungen wesentlich kompliziertere Verhältnisse aufweisen als bei der Komplementbindung. Eine Kontrolle mit der WaR. ist hierbei undurchführbar, da die Anwesenheit der Mastixemulsion Eigenhemmung erzeugt. Es läßt sich jedoch folgendes zeigen:

Schüttelt man den Niederschlag einer stark positiven Reaktion einerseits in dest. Wasser, andererseits in phys. NaCl-Lösung auf, so zeigen diese beiden trüben Flüssigkeiten, in denen die in den Globulinen enthaltene „Wassermann-Substanz" und das Mastix-Lipoidgemisch aneinander gebunden sind, keine Eiweiß- oder Globulinreaktion, weder mit Sulfosalicylsäure noch mit Schwefelammon. Schüttelt man nun aber das Extraktgemisch durch Äther aus und entfernt diesen samt den darin gelösten Substanzen, so gibt der Rest im Röhrchen mit dest. Wasser weiter negative Eiweißreaktion, im NaCl-Röhrchen jedoch positive Sulfosalicyl- und Schwefelammonreaktion, d. h. er enthielt Eiweißsubstanzen (Globuline) in Lösung.

Haben die Theorien von *Weil* und *Braun* und *Wassermann* die Ansicht verfochten, daß es sich bei den Luesreaginen um Antikörper gegen lipoidartige organeigene Substanzen handle, so wurde vielfach daraus die Folgerung gezogen, daß das Wesen der Luesreaktion über-

haupt in einer Vermehrung der Serumlipoide bestehe, wofür u. a. auch die Beobachtung geltend gemacht wurde, daß z. B. positive WaR. nach Narkose auftreten könne, bei der es durch die Verabreichung von lipoidlösenden Mitteln zu einem vermehrten Übertritt lipoider Substanzen ins Blut komme.

Auch bei der Lues wurde von *Peritz* und *Takamura* auf die vermehrte Lipoidausschwemmung ins Blut hingewiesen, und *Pick* und *Pribram* haben festgestellt, daß bei der *Porges-Meier*schen Lecithinreaktion die Ätherextraktion des Serums die Flockung verhindern könne. Ebenso hat *Klausner* als wesentliche Ursache seiner Reaktion einen vermehrten Lipoidgehalt des Luesserums nachgewiesen und gezeigt, daß sich ein positives Serum durch Ätherextraktion inaktivieren und durch Zusatz des gelösten Ätherextraktes wieder reaktivieren lasse, ebenso daß auch Normalserum durch Zusatz von stärkeren Konzentrationen der aus Normalserum gewonnenen Lipoide eine Flockung hervorrufen könne.

Demgegenüber konnten wir bei unserer Reaktion feststellen, *daß der Lipoidgehalt des Serums vollkommen gleichgültig sei.* Die Entfernung der Lipoide durch Ätherextraktion macht bei positiven Seren keine Änderung des Reaktionsausfalles, die aus einem positiven Serum isolierten Lipoide, einem Normalserum zugesetzt, lassen dasselbe unverändert.

Tabelle III.

	1:2	1:4	1:8	1:16
Normalserum St.	1	2	3	4
Dasselbe nach Ätherbehandlung	1	2	3	4
Luesserum Dv.	++++	++++	++++	++
Dasselbe nach Ätherbehandlung	++++	++++	++++	++
Die durch Ätherbehandlung des Luesserums Dv. gewonnenen Lipoide dem Normalserum in gleichen Teilen zugesetzt	2	3	4	4

Zusammenfassung.

1. Es wird eine technisch einfache Luesserumreaktion beschrieben, die bei Zimmertemperatur angestellt wird und deren Ablesung makroskopisch erfolgt. Die Resultate sind befriedigend: Luessera sind fast ausnahmslos positiv, negativer Ausfall der Reaktion spricht mit größter Wahrscheinlichkeit gegen Lues. Die größere Zahl positiver Reaktionen mit negativer WaR. spricht für die größere Empfindlichkeit der Reaktion, deren Spezifität hierdurch nur geringen Schaden leidet.

2. Reine Mastixemulsion wird von jedem menschlichen Serum in starken Verdünnungen innerhalb einer gewissen Zone gefällt. Die Anfangskonzentrationen bringen in aktivem Zustande die Emulsion ebenfalls zur Fällung, während Inaktivieren das Serum dieser Fähigkeit in der Regel beraubt.

3. Zusatz von Lecithin zur Mastixlösung macht die nunmehr hergestellte Emulsion

a) gegen Elektrolyte widerstandsfähiger,

b) für Luessera insofern spezifisch, als das Lecithin infolge seiner Schutzkolloidwirkung gegenüber Mastix diesen vor den fällenden Komponenten des konzentrierten Normalserums schützt, infolge seiner Affinität zum lipophilen Luesserum jedoch seiner Schutzwirkung beraubt wird und die Fällung des Mastix durch das Luesserum fördert.

4. Cholesterinzusatz wirkt gleichsinnig wie Lecithin und verstärkt dessen Wirkung.

5. Das stabile Doppelkolloid Mastix-Lecithin ist in weitem Maße unabhängig von der Salzkonzentration des Verdünnungsmediums. Destilliertes Wasser ist ebenso geeignet wie 1—2 proz. NaCl-Lösung; die phys. NaCl-Lösung stellt das Optimum dar.

6. Aktive Sera geben häufig unspezifische Resultate, der Inaktivierungsprozeß schränkt den unspezifischen Reaktionsausfall ein.

7. Die Identität des fällenden Agens bei der Mastix-Lecithinreaktion mit dem Luesantikörper wird nachgewiesen

a) durch sein Verhalten gegen Temperatureinflüsse,

b) durch seine Lage innerhalb der Globulinfraktion,

c) die wirksame Substanz läßt sich ebenso wie der Wassermannantikörper an Organemulsionen binden und von diesen wieder absprengen. Dieselbe Eigenschaft kommt den Globulinen des Luesserums zu (vgl. auch *Otto u. Winkler*, Med. Klinik 1922, Nr. 25).

d) Durch Berkefeld-Filtration wird das Luesserum ebenso seiner fällenden Eigenschaften beraubt, wie seiner Fähigkeit, mit Wassermannextrakt Komplement zu binden.

e) Die bei der Reaktion mit Luesserum gebildeten Flocken entsprechen dem „Wassermann-Aggregat“.

8. Der Ausfall der Reaktion ist unabhängig vom Gehalt des Serums an lipoiden Stoffen.

Literaturverzeichnis.

Adler und *Sinek*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 45. — *Bauer* und *Eder*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **29**. — *Baumgärtel*, Ergebn. d. Hyg., Bakteriol., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie **5**. — *Bechhold*, Die Kolloide in Biologie und Medizin. — *Breinl*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **29**. — *Dold*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 35 u. 36. — *Elias*, *Neubauer*, *Porges* und *Salomon*, Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 21. — *Emanuel*, Berlin. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 30. — *Gengou*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. 1911, Nr. 11. — *Jakobsthal*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. 8. 1911. — *Jakobsthal* und *Kafka*, Berlin. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 11. — *Klausner*, Biochem. Zeitschr. **47**. — *Landsteiner*, *Müller* und *Pötzl*, Wien. klin. Wochenschr. 1907. — *Meinicke* und *Grün*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 19. — *Nakano*, Zeitschr. f.

Hyg. u. Infektionskrankh. **76**. — *Neißer* und *Friedemann*, Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 11. — *Porges* und *Neubauer*, Biochem. Zeitschr. 1907, Nr. 7. — *Porges* und *Meier*, Berlin. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 15. — *Sachs* und *Altmann*, Berlin. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 10. — *Sachs* und *Rondoni*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **1**. 1909. — *Skrop*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **35**. — *Spät*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **23**. — *Stern*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 30. — *Wassermann*, Berlin. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 9, 1921, Nr. 14. — *Weil* und *Braun*, Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 5, 1909, Nr. 11. — *Weil*, Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 18; Berlin. klin. Wochenschr. 1921, S. 966.

(Hygienisches Institut der Königlichen Universität zu Siena. — Leiter: Professor Dr. *Ottolenghi*.)

Über die Herstellung einer polyvalenten Pneumokokkenvaccine.

(Experimentelle Untersuchungen.)

Von

Dr. Giuseppe Brotzu,

Assistent.

Das Problem der Immunisierung gegen den Pneumokokkus ist in Anbetracht der Verbreitung und der Schwere der durch diesen Mikroorganismus verursachten Affektionen schon der Gegenstand vieler Untersuchungen gewesen; aber unsere Kenntnisse auf diesem Gebiete haben erst beträchtlich Fortschritte gemacht, seitdem wir in präziser Weise wenigstens drei serologisch verschiedene Pneumokokkentypen unterscheiden können (die vierte Gruppe umfaßt noch nicht gut klassifizierbare Stämme); auf diese Unterscheidung ist auch bei den folgenden Untersuchungen gebührend Rücksicht genommen worden. Aber auch heute noch hat die Antipneumokokkenvaccination, ebenso wie übrigens auch die Serotherapie, trotz der Bedeutung, die sie im Kampfe gegen die Pneumokokkeninfektion besitzen könnte, in der Praxis recht wenig Eingang gefunden.

Die Methoden, die man bisher für die Vaccination gegen den Diplokokkus angewendet hat, sind zahlreich und lassen sich in drei Gruppen einteilen:

1. Vaccination mit den Organen und den pathologischen Produkten durch den Diplococcus lanceolatus infizierter Tiere.

2. Vaccination mit in verschiedener Weise aus dem Pneumokokkus extrahierten Substanzen.

3. Vaccinationen mit lebenden, abgeschwächten oder abgetöteten Kulturen.

Von diesen Vaccinationstypen hat die dritte die häufigste Anwendung gefunden.

Der erste, der mit lebenden Keimen Kaninchen impfte, war *Fränkel*; es folgten *Emmerich* und *Fawiczki*, welche Verdünnungen anwandten, die eine noch nicht tödliche Krankheit hervorriefen: *Foà* und *Bordoni-Uffreduzzi* nahmen lebende mit Jodjodkalilösung behandelte Keime; *Besredka* arbeitete mit lebenden Keimen, die durch ein Antipneumo-

kokkenimmunserum sensibilisiert waren; meist aber wurde die Vaccination mit toten Keimen vorgenommen; *Klemperer*, *Isaeff*, *Neufeld* verwendeten durch Wärme bei 60° getötete Kulturen.

Diese Methode befolgten auch *Cole* und *Moore*; aber sie verwandten Bouillonkulturen, welche sie zentrifugierten; sie brachten dann das Sediment in physiologische Kochsalzlösung derart, daß einem Volumen Kochsalzlösung ein Zehntel der Ausgangskultur entsprach: dieses Vorgehen ermöglichte den Vorteil, die Keime auf ein kleines Volumen zu konzentrieren und die toxischen Substanzen zu entfernen, welche in die Bouillon diffundieren konnten.

Cole und *Moore*, welche fast ausschließlich mit dem Pneumokokkus vom Typus I arbeiteten, konnten mit diesem Material Kaninchen immunisieren und Heilsera erhalten. Was die Verabreichungsweise betrifft, so erwies sich am vorteilhaftesten die tägliche Inokulation der Vaccine in drei Perioden, jede von sieben Tagen, mit einem Intervall von einer Woche zwischen den einzelnen Perioden.

Yoshioka setzte diese Versuche fort und vervollkommnete sie in einigen Einzelheiten. Er beschäftigte sich vor allem mit der Spezifität der Immunisierung mit lebenden und toten Pneumokokken und stellte fest, daß, während die lebenden Keime eine bemerkenswerte Immunität auch gegen die Pneumokokken von anderem Typus verleihen, die toten Keime vor allem eine spezifische Immunität gegen die homologen Keime veranlassen. Dieser Autor richtete auch sein Augenmerk auf die Immunisierungsmethode bezüglich der Zahl der Injektionen und der Dauer des Immunisierungsprozesses und bemerkte, daß man einen besseren Vaccinationserfolg erzielte, wenn man die täglichen Dosen auf sechs Injektionen verteilte, die immer durch eine halbe Stunde getrennt waren.

Die Versuche dieses Autors erstreckten sich auch auf die Typen II und III des Pneumokokkus, welche sich aber weniger als der Typus I zur Herstellung von Seren mit hoher Schutzkraft eigneten, wenn auch unter ihnen Stämme vorkommen, welche diesem Zwecke besser entsprechen.

Während einerseits diese Studien Fortschritte bedeuteten und die Herstellung von Heilseren gegen die Pneumokokkeninfektion gestatteten, so fehlten doch auf der anderen Seite Vaccinationsversuche am Menschen nicht.

Mit diesen beschäftigte sich zuerst *Wright* im Jahre 1911; aber seine, wenn auch vom Erfolg gekrönten, Versuche erreichten nicht den Grad von Bedeutung, der *Russel* und *Austin* bei 12 519 Individuen beschieden war. Mit einer trivalenten Vaccine (Pneumokokken vom Typus I, II und III), hergestellt im Grunde nach der Methode von *Cole*, impften sie Soldaten mit vier in der Keimzahl steigenden Injektionsdosen, und die

Resultate waren gute, denn die Krankheitsziffer an Pneumonie war unter den so Geimpften 1,4 Promille, die Mortalität 0,15, während unter den Nichtgeimpften die Morbidität 9 Promille, die Mortalität 2,5 Promille betrug.

Trotz diesem so ausgedehnten und bedeutungsvollen Experiment ist die Antipneumokokkenvaccination — wie ich oben sagte — noch nicht in die Praxis eingedrungen.

Unzweifelhaft ließ sich dieses Ziel durch ein weiteres Studium aller Einzelheiten in der Herstellung und Anwendung einer Pneumokokkenvaccine erreichen; dieses Studium fehlt noch, und aus diesem Grunde wurden die folgenden Versuche unternommen.

Diesen Studien über die Antipneumokokkenvaccine mußten aber andere direkte Untersuchungen vorausgehen, die die Verwendung einer großen Quantität von Keimen zu erleichtern suchten. Die bisher von *Cole* und *Moore* angewandte Methode, in kleinem Volumen dichte Pneumokokkenemulsionen zur Verfügung zu haben, ist zu langwierig und wenig praktisch. Wir beschäftigten uns zunächst damit, einen guten Nährboden herzustellen, auf dem sich der Pneumokokkus gut entwickelt.

Am geeignetsten erwies sich ein fester Nährboden mit 1,5% Agar und mit einer Alkalescenz $p_H = 76$, mit Zusatz von 2% Kohlenhydrat (Traubenzucker, Inulin, Reis-, Getreide- oder Maisstärke) und 10% defibriniertem Blut (besonders geeignet ist Rinder-, Kaninchen-, Pferdeblut, am besten nach Trypsinbehandlung).

Nach Lösung des Problems der Herstellung großer Quantitäten von Keimen in geringem Volumen ging ich an die Herstellung der Vaccinen: da ich die Herstellung einer polyvalenten Vaccine für den Menschen im Auge hatte, war ein Vorstudium an Tieren erforderlich — dieses ist das vorliegende —; diese Vorversuche wurden vor allem an Kaninchen vorgenommen.

Dieses Tier besitzt aber gegen den Pneumokokkus eine ganz eigenartige Sensibilität: während es ganz außerordentlich empfindlich ist gegen den lebenden und virulenten Keim, der in der Regel zu einer Septicämie mit ganz akutem Verlauf und tödlichem Ausgang führt, reagiert es gegenüber dem toten Keim und seinen Extrakten wenig und scheint sie gut zu vertragen; — nur nicht entsprechende Dosen führen zu einem langsamen Verfall, welcher auch häufig mit dem Tode endigt.

Diese Tatsache erschwert die Versuche und zwingt zu großer Vorsicht und zu vielen Vorversuchen, um die optimale Vaccinationsdosis festzustellen, diejenige nämlich, welche eine gute Immunitätsreaktion hervorruft und doch völlig gut vertragen wird.

Da die Herstellungsweise einer Vaccine für ihre Verträglichkeit von Einfluß ist, und da es nicht sicher ist, daß die toxischen Substanzen

eines Bacteriums, welche zu den örtlichen und allgemeinen Störungen Anlaß geben, die der Vaccineinjektion folgen, identisch sind mit denen, welche die Erzeugung von Antikörpern verursachen, so versucht man stets, Methoden zu finden, welche nach Möglichkeit die antigenen Eigenschaften intakt lassen und dagegen die toxischen Eigenschaften vernichten.

Die von mir versuchten Herstellungsweisen der Pneumokokkenvaccine beruhen auf den in diesem Laboratorium angestellten Versuchen von *Ottolenghi* und *D'Amelio* über Versuche mit dem Paratyphusbacillus B und sind die folgenden:

1. Abtötung der Emulsion der Kultur auf Agar bei 60°, eine Stunde lang. — Diese Methode gleicht im Grunde der der amerikanischen Autoren und *Yoshiokas*; sie unterscheidet sich von diesen nur dadurch, daß Agarhäutchen gebraucht wurden an Stelle von Zentrifugaten von gewaschenen Bouillonkulturen.

2. Behandlung mit Äther nach der von *Vincent* für den Choleravibrio vorgeschlagenen Methode; die Bakterienemulsion wird im Scheidetrichter mit mehrmals erneutem Äthyläther geschüttelt, bis sie sich klar trennt.

Vincent versichert, daß der Äther den Bakterien die Fette nimmt und damit aus der Vaccine die toxischen und für den Immunisationsprozeß wertlosen Produkte entfernt.

3. Behandlung mit Aceton nach der Methode von *Douglas* und *Fleming*: der ziemlich dichten Bakterienemulsion wird Aceton bis zur Präcipitation der Mikroorganismen beigegeben; das Präcipitat wird filtriert und mit Aceton gewaschen, getrocknet, zerrieben und in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert.

4. Behandlung der Bakterienemulsion mit Kalilaugenlösung. Die Emulsion durch eine feine Watteschicht filtriert, um sie von groben Stücken zu befreien, wird mit einer Kalilaugenlösung behandelt, bis diese in der Mischung die Konzentration von 0,75% erreicht. Nach einer Stunde Neutralisierung mit einer verdünnten Salzsäurelösung. Die Bakterienleiber werden auf diese Weise nicht völlig gelöst (cf. *Ottolenghi* und *D'Amelio*, l. cit.) und bleiben noch schwach färbbar, so daß man sie erkennen kann.

MacFadyen behandelte zur Herstellung des Pneumokokkentoxins die Pneumokokkenkulturen nur mit Kalilauge, aber ohne nachherige Neutralisierung, ein Verfahren, welches zur Aufhebung der lösenden Wirkungen der Kalilauge notwendig ist.

5. Extraktion des Nucleoproteins. Ich weiß nicht, ob die Präparation des Nucleoproteins des Pneumokokkus schon von anderen versucht wurde. Da ich über reichliche Bakterienhäutchen verfügte, gelang mit die Extraktion in beträchtlicher Quantität nach der bekannten

Methode von *Lustig-Galeotti*: Die Häutchen wurden eine Stunde lang mit 0,75 proz. Kalilauge behandelt, dann wurden das Nucleoprotein durch Eingießen der alkalischen Emulsion in eine reichliche Lösung von 1 proz. Essigsäure zur Präcipitation gebracht, gesammelt gewaschen und in 1 proz. Natriumcarbonatlösung wieder gelöst, dann zwecks der Reinigung von neuem nach der erwähnten Methode zur Präcipitation gebracht. Das zuletzt gewonnene Produkt wird bis zum Schwinden der Acidität mit Wasser, dann mit Alkohol und Äther gewaschen und schließlich im Exsiccator über Calciumchlorid getrocknet.

Zum Gebrauch löste ich es im Verhältnis von 1% in durch Natriumcarbonat leicht alkalisch gemachter physiologischer Kochsalzlösung.

Mit diesem Nucleoprotein des Pneumokokkus, einem im getrocknetem Zustande gelbbräunlichen Pulver, welches sich in destilliertem Wasser und physiologischer Kochsalzlösung nicht löst, welches aber im Verhältnis von 1% in Natriumcarbonat löslich ist und dann eine opalescierende Flüssigkeit ergibt, habe ich bisher nur die für die Nucleoproteine wichtigsten charakteristischen qualitativen Versuche angestellt, nämlich die Untersuchung auf Phosphor, die Xanthoproteinreaktion, die Biuretreaktion, die Untersuchung auf die Purinbasen, die sämtlich deutlich positiv ausfielen.

6. Der sechste von mir verwendete Vaccinetypus wurde dargestellt durch eine klare Flüssigkeit, welche ich anläßlich der Präparation des Nucleoproteins erhalten hatte, indem ich die Emulsion der Bakterienhäutchen nach der Behandlung mit Essigsäure filtrierte. In dieser Flüssigkeit, welche vor dem Gebrauche neutralisiert wurde, mußten sich vor allem die in Kalilauge löslichen und mit verdünnter Essigsäure nicht präcipitierten Bakterienbestandteile finden.

Die Bestimmung der geeignetsten Vaccinedosis ist, wie ich schon erwähnte, für den Pneumokokkus nicht so leicht wie für viele andere Vaccinen.

Mangels einer konstanten fieberhaften Reaktion von seiten der Kaninchen nach der Inokulation der Vaccinen muß man sich nach den allgemeinen Zuständen der Kaninchen oder, deutlicher ausgedrückt, nach dem Gewichte richten. Ich wählte schließlich als optimale Vaccinedosis die, welche beim Tiere einen so leichten Gewichtsverlust veranlaßte, daß er im Laufe einer Woche wieder ausgeglichen war. Indem ich mich an dieses Kriterium bei den der Immunisierung unterworfenen Kaninchen hielt, verfielen die Tiere nicht allein nicht einer langsamen Kachexie, sondern sie nahmen sogar, wenn auch nur in geringer Weise, in der Vaccinationsperiode an Gewicht zu.

Der für die Herstellung der Vaccinen bei den ersten Versuchen verwendete Stamm gehörte zum Typus I Rockefeller und besaß eine be-

trächtliche Virulenz; er tötete ein Kaninchen von 1200 g Gewicht bei einer Dosis von $^1/_{50}$ ccm einer 18 Stunden alten Bouillonkultur. Von diesem Stamm bereitete ich eine einzige reichliche Bakterienemulsion, welche ich in sechs Teile zwecks Herstellung der verschiedenen Vaccinationstypen teilte; es resultierten die folgenden Vaccinationsdosen:

Vaccine Typus 1: 5 ccm entsprechen 3 Milliarden Keime.
Vaccine Typus 2: 5 ccm äquivalent 0,025 g getrockneter Bacillenleiber.
Vaccine Typus 3: 5 ccm äquivalent 0,025 g getrockneter Bacillenleiber.
Vaccine Typus 4: 5 ccm äquivalent 0,025 g Nucleoprotein.
Vaccine Typus 5: 5 ccm äquivalent 6 Milliarden Keime.
Vaccine Typus 6: 10 ccm.

Für die Vaccinen 4 und 6 ist es aus ersichtlichen Gründen nicht leicht zu sagen, welcher Quantität von Keimen die Vaccinedosen entsprechen.

Für die anderen Vaccinen wurde die Zahl der Keime nach der Methode von *Wright* festgestellt und nach der Methode der Zählung der Kolonien, die man beim Aussäen der verschiedenen verdünnten Bakterienemulsionen auf Agarplatten erhielt.

Mit diesen Dosen erfolgte die Vaccination bei 12 Kaninchen, von 1260—1500 g Gewicht, bei zweien für jeden Vaccinationstypus. Die Inokulationen wurden in Abständen von 7 Tagen nach der für alle diese Vaccinationen üblichen klassischen Methode ausgeführt. Die Injektionen wurden unter die Bauchhaut vorgenommen; nach der Injektion leichte Massage, um die Absorption der Flüssigkeit zu erleichtern.

Die Immunisationsperiode dauerte im ganzen 5 Wochen; während dieser Periode wurden sehr ausgesprochene Reaktionen, sowohl bezüglich der Temperatur wie bezüglich des Gewichtes, nicht beobachtet. Nach Beendigung der Behandlung wurde ein kleiner Aderlaß von etwa 15 ccm Blut aus der Carotis bei sechs Kaninchen vorgenommen, bei einem für jeden Vaccinetypus. Die Untersuchungen auf Bakteriolyse fielen nicht sehr überzeugend aus und ich teile sie deswegen nicht mit; es war nicht möglich, einen evtl. protektiven Einfluß mangels der geeigneten Tiere (Ratten) festzustellen. Ein Agglutinationsvermögen, aber nur ein sehr geringes, fand sich nur in den Seren der mit der ersten Vaccine behandelten Tiere.

Drei Tage nach dem Aderlaß und zehn Tage nach der letzten Injektion impfte ich die zwölf Kaninchen mit der kleinsten tödlichen Dosis der Bouillonkultur desselben Pneumokokkenstammes gleichzeitig mit den Kontrollkaninchen. Die Resultate zeigten die folgende Tabelle, aus der sich ergibt, daß nur drei Vaccinen sich als aktiver erwiesen haben: 1. die, welche ich nach Behandlung der Keime mit Kalilauge und nachheriger Neutralisation des Alkaliüberschusses erhielt, 2. das Nucleoprotein, 3. die aus bei 60° eine Stunde lang erwärmten Mikroben her-

gestellte Vaccine. Die erste ergab bessere Resultate als die anderen, sowohl was die bessere Resistenz der Kaninchen gegen die Inokulation mit lebenden Keimen betrifft, als auch in der Verträglichkeit von seiten der Kaninchen, die nicht allein örtlich keine Reaktionen zeigten, wie dies z. B. bei dem Nucleoprotein am Ort der Impfung der Fall ist, sondern auch während der Immunisierung an Gewicht zunahmen.

Herstellungsmethode der Vaccine	Kaninchen	Gewicht in g					Agglutinationsvermögen 10 Tage nach d. letzten Injekt.	Lokale Reaktion	Ergebnis der Prüfungsinokulation
		1. Injektion	2. Injektion	3. Injektion	4. Injektion	5. Injektion			
Erwärmung 1 Std. lang bei 60°	1	1350	1300	1300	1280	1290	1 : 20	Infiltration	† nach 4 Tagen
	2	1400	1390	1350	1360	1355	1 : 30	„	Bleibt am Leben
Behandlung mit Äther	1	1250	1200	1250	1300	1280	0	Ulcera der Haut	† nach 3 Tagen
	2	1420	1400	1410	1400	1390	0	„ „ „	† „ 4 „
Behandlung mit Aceton	1	1500	1450	1550	1520	1500	0	Infiltration	† nach 36 Std.
	2	1330	1350	1310	1300	1300	0	„	† „ 48 „
Nucleoprotein . . .	1	1350	1350	1400	1450	1450	0	Nekrose nach Ulceration	† nach 4 Tagen
	2	1500	1500	1550	1600	1600	0	desgl.	Bleibt am Leben
Behandlung mit KOH 0,75%	1	1350	1350	1400	1500	1550	0	Infiltration	„ „ „
	2	1300	1350	1350	1400	1400	0	„	† nach 4 Tagen
Filtrat der Flüssigkeit, in der sich das Nucleoprotein niedergeschlagen hatte	1	1500	1400	1400	1350	1370	0	Kaum Infiltration	† nach 24 Std.
	2	1350	1300	1290	1250	1250	0	„	† „ 36 „
	Kontrolle	1500	—	—	—	—	—	—	† „ 24 „

Diesem letzteren Vaccinationstypus habe ich besonders meine Aufmerksamkeit zugewendet, da ich ja feststellen wollte, welches die beste Inokulationsmethode wäre. Bei den vorausgegangenen Versuchen habe ich, wie schon gesagt, die Kaninchen mit 5 Injektionen, die in Abständen von einer Woche gegeben wurden, behandelt; das ist ein praktisch recht langes und schwer beim Menschen anwendbares System. Ich habe daher auch andere Methoden, mit denen *Yoshioka* Erfolg hatte, versucht, nämlich 1. drei Inokulationen mit siebentägiger Distanz, 2. drei Inokulationen an drei aufeinanderfolgenden Tagen, 3. Inokulation der totalen Vaccinedosis an einem Tage, die Menge auf sechs Injektionen verteilt.

Um aber diese Versuche auszuführen, war es notwendig, festzustellen, welches bei dem Verfahren 2 und 3 die gesamte vertragene Inokulationsdosis war, die, welche auf der einen Seite im Einklang steht zu der Schnelligkeit der Elimination und Neutralisation der inokulierten, toxischen Substanzen, und auf der anderen Seite zu der Promptheit, mit

der sich Antikörper bilden. Ich führte die folgenden Versuche aus, indem ich verschiedene Dosen vom Vaccinetypus IV (Behandlung mit KOH 0,75% eine Stunde) gab entweder an einem Tage oder an drei aufeinanderfolgenden Tagen. (Cf. Tabelle.)

Kaninchen	Totale Vaccinedosis in ccm	Zahl der Vaccinationen	Dauer der Vaccinationen	Ausgang der Behandlung
1	6	1	1 Tag	† nach 10 Tagen an Kachexie
2	4,5	1	1 „	Bleibt am Leben
3	3	1	1 „	Bleibt am Leben
4	6	3	3 Tage	† nach 12 Tagen an Kachexie
5	4,5	3	3 „	Bleibt am Leben
6	5	3	3 „	Bleibt am Leben

Nb.: Die Vaccine wurde frisch bereitet mit einer Emulsion von 1,3 Milliarden Keime im Kubikzentimeter.

Die Tabelle zeigt, daß *die vom Kaninchen gut vertragenen Vaccinedosen, die in drei aufeinanderfolgenden Tagen inokuliert werden können, ungefähr dieselben sind wie die, welche man an einem Tage inokulieren kann.*

Auf der Basis dieser Ergebnisse wurden die in der folgenden Tabelle zusammengestellten Versuche ausgeführt; die Prüfungsinokulation wurde auch bei diesen Fällen zehn Tage nach der letzten Vaccineinokulation ausgeführt.

Kaninchen	Gewicht in g	Gesamtdosis von ccm	Zahl der Injektionen	Dauer der Vaccination	Agglutination	Ausgang
1	2400	13,5	3	14 Tage	0	Bleibt am Leben
2	2450	13,5	3	14 „	0	„ „ „
3	1950	4,5	3	3 „	0	„ „ „
4	2050	4,5	3	3 „	0	„ „ „
5	2350	4,5	6	1 Tag	0	† in 48 Stunden
6	2000	4,5	6	1 „	0	† „ 76 „
Kontrolle	2100	—	—	—	0	† „ 42 „

Der Ausgang der Prüfungsinokulation ist fast der gleiche bei den vier ersten Kaninchen, welche die Pneumokokkeninfektion überstanden haben. Immerhin hatten die Kaninchen 3 und 4 leichtere Reaktionen mit geringeren Temperaturen als die Tiere 1 und 2, woraus hervorgeht, daß die Methode der Vaccination an drei aufeinanderfolgenden Tagen die bessere zu sein scheint.

Die bisher mitgeteilten Versuche wurden mit einer Vaccine ausgeführt, die von einem Pneumokokkus vom Typus I Rockefeller her-

rührte. Im allgemeinen haben die Autoren, welche sich mit diesem Gegenstande beschäftigt haben, nur monovalente Vaccinen verwendet, abgesehen von *Russel* und *Austin*, welche ihre Vaccinationen am Menschen mit Vaccinen ausführten, welche aus den drei Haupttypen des Pneumokokkus zusammengestellt waren.

Andererseits ist es bekannt, daß man beim Kaninchen schwieriger eine Immunisierung mit dem zweiten Typus und noch schwieriger mit dem dritten Typus als mit dem ersten erhält.

Es schien deswegen geboten, nachzuforschen, ob für die Herstellung der Vaccinen unter Zurückgreifen auf das Verfahren, welches mir bisher gute Resultate bei dem Pneumokokkus vom Typus I ergeben hatte, es möglich wäre, auch gute Vaccinen für die anderem Typen und eventuell auch eine polyvalente Vaccine für alle drei Typen zu erhalten. Die Resultate dieser Untersuchungen sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt. An der Hand derselben sei darauf hingewiesen, daß die polyvalente Vaccine durch eine gleiche Anzahl von Keimen der drei Typen gebildet wurde (jeder Kubikzentimeter enthielt etwa 400 Millionen Pneumokokken von jedem Typus), ohne Bevorzugung eines der Stämme, wie es *Russel* und *Austin* getan hatten.

Kaninchen	Gewicht in g	Vaccine	Zahl der Injektionen	Dauer der Vaccination in Tagen	Prüfungsinokulation mit dem Pneumokokkus	Ausgang	Bemerkungen
1	1500	Monovalent Typus 2	3	3	Typus 2 Rockefeller	Bleibt am Leben	Kontrolltier stirbt in 48 Std.
2	1650	Monovalent Typus 3	3	3	„ 3 „	„ „ „	Desgl. in 76 Std.
1	1750	Polyvalent	3	3	„ 1 „	„ „ „	„ „ 36 „
2	1750	„	3	3	„ 2 „	„ „ „	„ „ 30 „
3	1750	„	3	3	„ 3 „	„ „ „	„ „ 76 „

Nachdem so die Prüfung der Vaccination günstig ausgefallen war, nahm ich mir vor, immer in Hinsicht auf die praktische Seite der Frage, festzustellen, wie lange sich dieser Vaccinetypus aufbewahren ließe. Ich nahm 25 ccm polyvalente Vaccine, trocknete sie bei 45° und konservierte sie im Exsiccator. Eine gleiche Menge von Vaccine im flüssigen Zustande wurde gleichzeitig im Glaskolben vor Licht und Temperatur geschützt aufbewahrt. Nach zwei Monaten stellte ich die Toxizität und das Immunisierungsvermögen der beiden Proben fest.

Die Prüfung der Toxizität ergab, daß die getrocknete Vaccine nach zwei Monaten unverändert ihre primäre Toxizität bewahrt, während sie diese Eigenschaft in der Lösung verliert.

Die Prüfungen des Immunisierungsvermögens erfolgten mittels Kontrolle durch eine Vaccine, die in der üblichen Weise durch einstündige Erwärmung auf 60° hergestellt war (s. folgende Tabelle). In den Seren dieser vaccinierten Kaninchen, welche ich zehn Tage nach der Vaccination zur Ader ließ, wurde die schützende Kraft für Ratten festgestellt, indem ich diesen 0,5, 0,2, 0,1 ccm Serum drei Stunden vor der Inokulation der 10mal tödlichen Dosis (etwa $^{1}/_{10\,000}$ Bouillonkultur von 24 Stunden für alle drei Typen) injizierte (s. Tabelle). Der Schutzwert des Serums ergab sich aus der kleinsten Dosis, welche genügte, um die Ratte die Infektion überstehen zu lassen.

Kaninchen	Gewicht in g	Vaccine	Zahl d. Injekt.	Dauer d. Vaccination in Tagen	Prüfungsinokulation mit dem Pneumokokkus	Ausgang	Schutzwert der Seren	Agglutinationsvermögen
1	1850	Trivalente, in trocken. Zustande konservierte	3	3	1. Typus Rockefeller	Bleibt am Leben	0,10	0
2	1900		3	3	2. " "	" " "	0,10	0
3	2000		3	3	3. " "	" " "	0,10	0
4	1800	Trivalente, in Lösung konservierte	3	3	1. " "	Stirbt	<0,5	0
5	1750		3	3	2. " "	Bleibt am Leben	<0,5	0
6	1750		3	3	3. " "	Stirbt	<0,5	0
7	1750	Trivalente, durch 1 std. Erwärmung bei 60° bereitete	3	3	1. " "	"	<0,5	1 : 20
8	1700		3	3	2. " "	Bleibt am Leben	<0,5	1 : 20
9	2010		3	3	3. " "	" " "	<0,5	1 : 10

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind ausgesprochen günstig für eine mit Kalilauge hergestellte und in getrocknetem Zustande aufbewahrte Vaccine. Sie ist deutlich überlegen der, welche man durch einstündige Erwärmung auf 60° erhält, auch wenn diese frisch hergestellt ist, sowohl als aktives Immunisierungsmittel für das Kaninchen wie zu dem Zwecke, von diesen Tieren ein genügend starkes Schutzserum für die Ratte zu erhalten.

Es ist interessant festzustellen, daß, während in den Seren der mit durch Wärme abgetöteten Keimen geimpften Kaninchen Agglutinine vorhanden sind, bei den vaccinierten Tieren, die mit mittels Kalilauge hergestellten Emulsionen geimpft waren, sich keine Spur derselben feststellen ließ. (Cf. *Ottolenghi* und *D'Amelio*, l. cit.)

Schlußsätze.

1. Indem ich von in großer Menge auf einem speziellen Nährboden kultivierten Pneumokokken ausging, konnte ich verschiedene Typen von Pneumokokkenvaccinen herstellen, von denen — beim Kaninchen — sich die am wirksamsten erwiesen, welche ich in der Weise erhielt, daß ich die Bakterienemulsion mit Kalilauge von einer Konzentration

von 0,75% bei 45° und dann mit verdünnter Salzsäure bis etwa zur Neutralisierung behandelte.

2. Diese Vaccine, welche sich auch trivalent herstellen läßt, indem man die Typen Rockefeller Nr. 1, 2 und 3 des Pneumokokkus verwendet, veranlaßt beim Kaninchen einen genügend beständigen Immunisationszustand gleichzeitig gegen alle diese Pneumokokkentypen.

3. Die Vaccination kann beim Kaninchen mit bestem Resultate in nur drei Tagen durch drei tägliche aufeinanderfolgende Injektionen erfolgen. Die gesamten Vaccinedosen, die in den drei Tagen injiziert werden, müssen genau festgestellt werden; sie gleichen etwa der, welche man, ohne bemerkenswerte Schädigung beim Kaninchen auf einmal injizieren kann.

4. Diese spezielle Vaccine hält sich im getrockneten Zustand lange gut durch wenigstens zwei Monate hindurch.

5. Es wurde zum ersten Male aus dem Pneumokokkus das Nucleoprotein nach *Lustig* und *Galeotti* hergestellt; dieses erwies sich als Vaccinationsmittel hinlänglich aktiv.

6. Es wurde festgestellt, daß bei den Kaninchen die Immunität gegen den Pneumokokkus nicht notwendigerweise begleitet ist von dem Auftreten agglutinierender Eigenschaften im Serum. Vor allem erwiesen sich als wenig aktiv, um das Auftreten von Agglutininen zu erzeugen, die mit Kalilauge hergestellten Bakterienhäutchen im Einklang mit den Beobachtungen von *Ottolenghi*.

Ich behalte mir vor, die beim Kaninchen geprüfte Vaccine bei Menschen zu versuchen und ferner festzustellen, inwieweit sie sich eignen, durch Behandlung serumliefernder Tiere ein wirklich polyvalentes Antipneumokokkenserum zu bilden.

Literaturverzeichnis.

Eyro und *Washbourn*, Lancet 1899. — *Dochez*, Monogr. of the Rockefeller Inst. f. med. research. 1917. — *Klemperer, G.* und *F.*, Zeitschr. f. klin. Med. 1892. — *Klemperer, G.* und *F.*, Berlin. klin. Wochenschr. 1891. — *Mosny*, Arch. de méd. exp. et de l'anat. path. 1892. — *Foà* und *Carbone*, Gazz. Med. di Torino 1891. — *Foà* und *Carbone*, Rif. med. 1895. — *Foà* und *Bordoni-Uffreduzzi*, Dtsch. med. Wochenschrift 1886. — *Issaef*, Ann. de l'inst. Pasteur. 1893. — *Mac Fadyen*, Zentralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenk. **43**, 30. 1907. — *Neufeld* und *Händel*, Kolle-Wassermann **4**, 513. 1912. — *Yoshioka*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. S. 520. 1896. — *Yoshioka*, Ebenda S. 237—386. 1897. — *Mattews*, Lancet 1918. — *Russel* und *Austin*, Journ. of exp. med. 1918. — *Avery*, Ebenda 1915. — *Avery* und *Glenn*, Ebenda 1919. — *Avery* und *Glenn*, Ebenda 1920. — *Vincent*, Rev. d'hyg. S. 321. 1915. — *Douglas* und *Fleming*, Brit. journ. of exp. pathol. S. 131. 1921. — *Ottolenghi* und *D'Amelio*, Biochim. e ter. sperim. Dez. 1923.

(Aus dem Institut für experiment. Therapie „Emil von Behring", Marburg, Lahn. — Direktor: Prof. *H. Dold.*)

Über die praktische Brauchbarkeit des Harnstoffverfahrens nach Dold zur Isolierung von Bakteriensporen, insbesondere zum Nachweis von Milzbrandsporen.

Von

H. Dold und **F. Weyrauch.**

Für die Isolierung von Bakteriensporen aus Bakteriengemischen, die aus sporenhaltigen und nicht sporenhaltigen Bakterienarten bestehen, kamen bisher 2 Verfahren in Betracht, das *Erhitzungsverfahren* und das *Antiforminverfahren* (*Uhlenhuth* und *Xylander*).

Das *Erhitzungsverfahren*: Man erhitzt das betreffende Bakteriengemisch, nachdem man es, falls notwendig, zuvor in Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt hat, im Wasserbad. Die Angaben der einzelnen Autoren über den Erhitzungsgrad und die Erhitzungsdauer schwanken außerordentlich. So findet sich bei *Klimmer*[1]) die Angabe, daß man 5 Minuten bis 1 Stunde auf 70—85° erwärmen soll. *Meyer*[2]) fordert eine $^1/_2$—1stündige Erhitzung auf 80°. Diese Differenzen erklären sich wahrscheinlich hauptsächlich dadurch, daß die einzelnen Autoren es mit Bakterien verschiedener Art, verschiedener Menge und verschiedener Resistenz zu tun hatten. Ihre Angaben mögen für das jeweils von ihnen untersuchte Material zu Recht bestehen, besitzen aber *keine allgemeine Gültigkeit.* Faßt man andererseits die Vorschrift, um möglichst allen Fällen gerecht zu werden, sowohl bezüglich des Erhitzungsgrades wie der Erhitzungsdauer sehr weit, z. B. Erhitzen des Materials 5 Minuten (!) bis 1 Stunde (!) auf 70—85° (*Klimmer*), so ist ohne weiteres ersichtlich, daß man in der Praxis mit einer solchen Vorschrift nicht viel anfangen kann. Unsere eigenen diesbezüglichen Versuche belehrten uns denn auch, daß diese Angaben jedenfalls für unseren speziellen Fall wenig oder gar nicht brauchbar waren.

Das *Antiforminverfahren*: Die Bakteriengemische werden eine bestimmte Zeit mit Antiforminlösungen versetzt, wobei das nicht sporenhaltige Material aufgelöst wird, während die Bakteriensporen der Einwirkung des Antiformins widerstehen sollen. Auch hier schwanken die Angaben über die notwendige und geeignete Antiforminkonzentration, sowie über die notwendige und geeignete Einwirkungszeit außerordentlich. Nach *Uhlenhuth**) sollen z.B. Milzbrandsporen eine 7stündige Einwirkung von 10% Antiformin vertragen, während die genannte Antiforminkonzentration nach *Kade**) die Milzbrandsporen schon in ca. 4. Stunden abtötet, andererseits nach *Tuchler**) eine 24stündige Einwirkung einer $2^1/_2$—5proz. Antiforminlösung noch nicht genügen soll, um Milzbrandsporen abzutöten. Nach *Sobernheim*[3]) bringt 5—10proz. Antiformin Milzbrandsporen binnen kurzem vollständig zur Auflösung. Die Gründe für diese außerordentlichen Unterschiede in den Befunden

*) Zitiert nach *Klimmer.*

und Angaben der Autoren sind wohl die gleichen wie die beim Erhitzungsverfahren genannten. Man darf nicht Milzbrandsporen = Milzbrandsporen setzen, muß vielmehr mit der außerordentlichen Verschiedenheit der Resistenz der Milzbrandsporen (*v. Esmarch*), auch gegenüber dem Antiformin, rechnen. In eigenen Versuchen haben wir beobachtet, daß selbst die von *Klimmer* angegebene niedrigste Antiforminkonzentration (5%) und die kürzeste Einwirkungszeit (1 Stunde) in einem Material, welches nachweislich Milzbrandsporen enthielt, die Milzbrandsporen vernichtet hatte.

Diese in wichtigen Einzelheiten auffallend differierenden Angaben der Autoren sind nicht nur durch die jeweils verschiedene Resistenz ihres Untersuchungsmaterials zu erklären, sondern auch durch die verschiedenen Keimmengen, mit denen es die Untersucher zu tun hatten. Bei einer dichteren Bakteriensuspension werden sich die schädigenden chemischen und physikalischen Einflüsse in anderer, wahrscheinlich *geringerer* Weise geltend machen als bei einer *dünneren* Bakterienaufschwemmung. Außerdem wissen wir durch Untersuchungen von *Reichenbach*[4]), daß auch innerhalb einer Bakterienkultur die *einzelnen Individuen* sich gegenüber äußeren schädigenden Einflüssen *verschieden* verhalten. Jede Kultur enthält *nur sehr wenige hochresistente Keime*, während die Abtötung der großen Masse der Keime relativ viel leichter und schneller gelingt. Bei den gewöhnlich gebräuchlichen „Endmethoden", die den Zeitpunkt der Abtötung *sämtlicher* Keime bestimmen, beziehen sich die Angaben des Desinfektionswertes auf jene resistenten Keime, die bei größerer Bakterienmenge natürlich in der Regel zahlreicher vorhanden sein werden als bei geringerer Menge.

Die bisher bekannten und gebräuchlichen Verfahren zur Isolierung von Bakteriensporen aus Bakteriengemischen lassen also klare, für das praktische Arbeiten, z. B. zum *Nachweis von Milzbranderregern* in der Außenwelt, brauchbare Angaben vermissen.

Der Nachweis von Milzbrandsporen im Mist verseuchter Ställe und Boden verseuchter Weideplätze bietet besondere Schwierigkeiten, nicht bloß wegen der meist geringen Anzahl der Erreger, sondern auch wegen der massenhaften Begleitbakterien. Der Tierversuch führt meist nicht zum Ziel, weil die in solchem Material vorhandenen anderen pathogenen Bakterien, z. B. die Erreger des malignen Ödems oder des Tetanus oft sich rascher vermehren und rascher den Tod der Versuchstiere herbeiführen als die Milzbrandbacillen. Es bleibt also nur ein Kulturverfahren, bei dem man eine Methode, welche die zahlreichen saprophytischen Keime ausschaltet, kaum entbehren kann, da sonst eine Isolierung der Milzbrandkeime wegen des alles überwuchernden Wachstums der saprophytischen Begleitbakterien praktisch unmöglich wird.

Es verlohnte sich deshalb, das neuerdings von *Dold*[5]) angegebene Verfahren auch hinsichtlich seiner praktischen Brauchbarkeit im Vergleich mit den bisher bekannten Verfahren zu untersuchen. Das Verfahren gestaltet sich folgendermaßen:

Versetzt man eine Aufschwemmung eines Bakteriengemisches, das sich aus sporenhaltigen und nichtsporenhaltigen Bakterienarten zusammensetzt, bis zur

Sättigung mit Harnstoff, und läßt man das Gemisch 5 Minuten im Wasserbade bei 37° oder 1/2 Stunde im Brutschrank (37°) oder 2—4 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, so erhält man nach Verimpfung des Materials auf Agar lediglich ein Wachstum von sporenhaltigen Bakterienarten.

Zunächst stellten wir fest, *in welchem Grade* die drei Verfahren auf unser Versuchsobjekt (Milzbrandsporen) schädigend einwirkten.

Wir wählten der Einfachheit halber für das Antiforminverfahren die als wirksam befundene *niedrigste* Konzentration (0,5%), für das Erhitzungsverfahren eine *mittlere* Temperatur von 80° (die Angaben variieren zwischen 70 und 85°). Beim Harnstoffverfahren untersuchten wir sowohl die Ausführung des Verfahrens bei 37° (Brutraum) als auch bei Zimmertemperatur.

Es ergab sich, daß das *Harnstoffverfahren* die Sporen am *wenigsten* schädigte. In dem bei 37° gehaltenen konzentrierten Harnstoff waren noch nach 14 Tagen Keime nachweisbar, während das Erhitzungsverfahren die Keime nach 4, das Antiforminverfahren nach 6 Stunden abgetötet hatte.

Um bei unseren Versuchen den Verhältnissen der Praxis möglichst nahe zu kommen, ermittelten wir, welche geringste Menge von Milzbrandsporen bei Anwendung unserer Untersuchungsmethode (Ausstrich einer Öse von 3 mm Durchmesser auf Agar) eben noch nachweisbar war.

Es ergab sich, daß man beim Ausstrich einer Öse einer 1/4000 Verdünnung einer Platinnadelspitze*) Agarkultur (8 Tage alt) auf Schrägagarröhrchen durchschnittlich 1—5 Kolonien erhielt. 1 Öse einer 1/4000 Verdünnung einer Nadelspitze einer 8tägigen Milzbrandkultur konnte also in unserem Fall als die kleinste, eben noch durch unsere Methode nachweisbare Milzbrandsporeneinsaat betrachtet werden. Nach der Methode von *Wright* gezählt, entsprach dies ungefähr 2500 Sporen in 1 ccm. Da 1 ccm ca. 220 Ösen entspricht, waren also in 1 Öse etwa 10 Keime enthalten.

Wir gingen nun dazu über, diese Mindestmenge in *Jauche* einzusäen und dann zunächst die für unser Material günstigsten Bedingungen sowohl für das Antiformin- wie für das Erhitzungsverfahren zu ermitteln.

Bezüglich des Antiforminverfahrens ergab sich, daß eine 0,5 proz. Konzentration und die Einwirkungsdauer von 5 Minuten gerade genügten, um bei unserem Jauchematerial die vegetativen Begleitbakterien abzutöten. Diese Konzentration und Einwirkungsdauer konnten demnach als günstigste Bedingungen betrachtet werden.

In ähnlicher Weise wurde beim Erhitzungsverfahren festzustellen versucht, welche Temperatur und welche Einwirkungszeit gerade genügten, um sämtliche asporogenen Begleitbakterien abzutöten. Diese Bedingung fanden wir beim *Erhitzungsverfahren* für unser Untersuchungsmaterial bei einer 5 Minuten langen Erhitzung auf 80° erfüllt.

Für das Harnstoffverfahren kann die 5 Minuten lange Einwirkung einer konz. Harnstofflösung bei 37° *Wasserbad* (2 Stunden bei Zimmertemperatur, 1/2 Stunde Brutraum, 37°) als optimale Bedingung gelten.

*) Kritik der Methode siehe später.

a) Vergleichende Untersuchungen über die Brauchbarkeit der 3 Verfahren unter willkürlich gewählten Bedingungen.

Technik: Wir gingen bei der Herstellung der Verdünnungen unseres Milzbrandmaterials aus von einer *Platinnadelspitze* Milzbrandkultur. Wir sind uns dessen wohl bewußt, daß wir es hier mit einem *schwankenden Begriff* zu tun haben, genau wie bei der meist als Ausgangsmaß benutzten Platinöse. Da jedoch bei jeder der vergleichenden Versuchsreihen das *gleiche* Ausgangsmaterial verwendet wurde, so wird dadurch der *Vergleichswert* unserer Ergebnisse innerhalb einer Versuchsreihe nicht beeinträchtigt. Dagegen erklärt sich durch diesen Umstand die Verschiedenheit der Ergebnisse der einzelnen Versuchsreihen hinsichtlich der gefundenen absoluten Zahlenwerte. Trotzdem muß bei einer Zusammenfassung der einzelnen Versuchsreihen der relative Unterschied der 3 Verfahren *summarisch* richtig zum Ausdruck kommen.

Nachdem wir als kleinste durch unsere Methode eben noch nachweisbare Milzbrandsporenmenge 1 Öse (3 mm Durchmesser) einer $^1/_{4000}$ Nadelspitze Milzbrandkultur (8 Tage alt) ermittelt hatten, wäre es das einfachste gewesen, wir hätten diese Minimalmenge zu je 1 ccm Jauche in 3 Röhrchen hinzugefügt, und sodann den Inhalt der 3 Röhrchen dem Harnstoffverfahren, Erhitzungsverfahren und Antiforminverfahren unterworfen, worauf der Inhalt der 3 Röhrchen, getrennt auf Agarplatten verarbeitet, die Zahl der bei den 3 Verfahren noch lebenden und nachweisbaren Milzbrandkeimen und damit einen Maßstab für die relative Brauchbarkeit der 3 Verfahren ergeben hätte. Wir haben derartige Versuche gemacht und erhielten z. B. bei einem Versuch, bei dem das ganze Material (je 1 ccm NaCl, in welche $^1/_{10\,000}$ Nadelspitze einer 8tägigen Milzbrandkultur eingesät worden war) auf 4 Agarplatten nach der Behandlung ausgestrichen wurde, beim Harnstoffverfahren 69, beim Erhitzungsverfahren 31, beim Antiforminverfahren 33, bei der Kontrolle 134 Kolonien.

Gegen dieses Vorgehen läßt sich einwenden, daß beim Ausstreichen des gesamten Materials die Anwesenheit verhältnismäßig großer Mengen von Antiformin bzw. Harnstoff die Entwicklung etwa noch lebend vorhandener Sporen hintertreibt.

Aus diesem Grunde gingen wir später anders vor und wendeten eine Methode an, die die Aussaat einer großen Menge von Antiformin bzw. Harnstoff vermied, und es ermöglichte, mit *einer Ösenaussaat* auszukommen. Die durch den *Zufall* bedingten Schwankungen im Bakteriengehalt der einzelnen Ösen konnten durch öfteres Wiederholen der Versuche ausgeglichen werden.

Wir verrieben eine Nadelspitze Milzbrandkultur in 1 ccm Kochsalzlösung und verdünnten 1 : 1000. Durch Vermischung dieser $^1/_{1000}$ Verdünnung mit der Jauche erhielten wir eine Verdünnung $^1/_{2000}$ Nadelspitze pro Kubikzentimeter. Für die einzelnen Verfahren mußte nun verschieden vorgegangen werden.

1. *Antiforminverfahren*: Zu 1 ccm der $^1/_{2000}$ Nadelspitze Milzbrand enthaltenden Jaucheverdünnung wurde 1 ccm 1 proz. Antiformin hinzugefügt. Wir erhielten

so $^1/_{4000}$ Nadelspitze Milzbrand pro Kubikzentimeter in 0,5 proz. Antiforminlösung.

2. *Harnstoffverfahren*: Beim Zusatz von Harnstoff kryst. zu der $^1/_{2000}$ Nadelspitze Milzbrand enthaltenden Jaucheverdünnung tritt Krystallwasser aus, und zwar in beträchtlicher Menge. Wir gingen darum so vor, daß wir nach Eintragung von 1 ccm der $^1/_{2000}$ Nadelspitze Milzbrand enthaltenden Jaucheverdünnung an dem Reagensglas eine dem Volumen von 2 ccm entsprechende Marke anbrachten, hierauf Harnstoff kryst. bis zur Übersättigung (bei 37°) eintrugen und dann mit physiologischer Kochsalzlösung bis zur Marke nachfüllten, wobei darauf geachtet wurde, daß stets noch ein kleiner Rest ungelösten Harnstoffs in der Kuppe des Röhrchens vorhanden war.

3. *Erhitzungsverfahren*: Hier wurde nach Einbringung von 1 ccm der $^1/_{2000}$ Nadelspitze Milzbrand enthaltenden Jaucheverdünnung durch Zusatz von 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung das Gesamtvolum von 2 ccm Flüssigkeit und damit die gewünschte $^1/_{4000}$-Nadelspitze Milzbrand erreicht.

4. Als Kontrolle wurde $^1/_{4000}$ Nadelspitze Milzbrandkultur in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung verwendet.

Nach Erfüllung der für jedes Verfahren als optimal ermittelten Behandlungsbedingungen wurde je 1 Öse (3 mm Durchmesser) des behandelten Materials sowie 1 Öse der Kontrollflüssigkeit auf 1 Agarröhrchen ausgestrichen und die nach 4 Tagen gewachsenen Kolonien ermittelt. Bezüglich der aus der Kontrollflüssigkeit zur Entwicklung gelangenden Milzbrandkeime ist zu bemerken, daß diese nicht bloß von Sporen, sondern auch von etwa noch vorhandenen vegetativen Milzbrandkeimen herstammen konnten, daß also die tatsächlich vorhandene Sporenmenge wahrscheinlich geringer war als die auf den Kontrollröhrchen gefundenen Milzbrandkolonien.

Das summarische Resultat von 3 vergleichenden Versuchsreihen war: Bei der *Kontrolle* 101, beim *Harnstoffverfahren* 68, beim *Erhitzungsverfahren* 61, beim *Antiforminverfahren* 26 Kolonien. Es ergibt sich daraus eine gewisse *Überlegenheit* des *Harnstoffverfahrens.*

b) Vergleichende Untersuchungen über die Brauchbarkeit der 3 Verfahren unter natürlichen Bedingungen.

Wir gingen nun daran, die 3 Verfahren auch unter den natürlichen Bedingungen der Praxis vergleichend zu prüfen. Gelegenheit dazu bot der Stallmist von Tieren, die für die Zwecke der Serumgewinnung mit lebenden Milzbrandbacillen gespritzt worden waren.

Technik: Herstellung von Stallmistverdünnung. Eine etwa pflaumengroße Menge Stallmist wurde mit 50 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und dann filtriert. Das Filtrat wurde in Mengen von je 1 ccm in 3 sterile Reagensröhrchen gebracht.

Auch bei diesen Versuchen unter natürlichen Bedingungen wurden die durch Zusatz des Antiformins und beim Harnstoff durch austretendes Krystallwasser entstehenden Differenzen im Verdünnungsgrad durch Zusatz einer entsprechenden Menge von Kochsalzlösung ausgeglichen (siehe Technik zu a).

Nach Ablauf der für jedes Verfahren notwendigen Behandlung wurde aus jedem der 3 Röhrchen mit jeweils frischen sterilen Pipetten nach vorherigem Umschütteln 0,4 ccm entnommen und auf je 4 Agarplatten verteilt. Die Beimpfung erfolgte durch Einreiben mittels gebogenen Glasstabs.

Bei der Entnahme der Flüssigkeit aus dem Röhrchen, besonders bei der Entnahme mittels der Pipette ist darauf zu achten, daß man die Wände der Reagensröhrchen nicht berührt, da dort unbehandeltes oder nicht genügend behandeltes Material kleben kann. Es empfiehlt sich, nicht mehr als 0,1 ccm der Flüssigkeit auf eine Agarplatte zu bringen, da die Möglichkeit besteht, daß sowohl bei dem Harnstoffverfahren als auch bei dem Antiforminverfahren durch Übertragung größerer Mengen von Harnstoff bzw. Antiformin eine Wachstumshemmung hervorgerufen wird.

Das *Ergebnis* von 4 bzw. 5 derartigen Versuchsreihen war:

Beim *Harnstoffverfahren* wurden (als Summe von 5 Einzelversuchen) *10* Milzbrandkolonien gewonnen, beim *Erhitzungsverfahren 6* (als Summe von 4 Einzelversuchen), beim *Antiforminverfahren 0* (als Summe von 4 Einzelversuchen). Der Nachweis, daß es sich um Milzbrandbacillen, nicht um Pseudomilzbrandbacillen handelte, wurde in jedem Fall auch durch den Tierversuch erbracht.

Es hat also auch hier, wo unter natürlichen Bedingungen gearbeitet wurde, das *Harnstoffverfahren* entsprechend den früheren Ergebnissen seine *Überlegenheit* gegenüber den beiden anderen Verfahren erwiesen.

Schließlich sei noch über Versuche berichtet, die bezweckten, durch Harnstoffzusatz zum Nährboden (Agar) einen elektiven Nährboden*) für die Sporenträger zu bekommen und dadurch das Harnstoffisolierungsverfahren noch weiter zu vereinfachen. Es zeigte sich jedoch, daß es keine Harnstoffkonzentration gibt, die, ohne die Sporen in ihrer Entwicklung zu hemmen, *lediglich die asporogenen Begleitbakterien vernichtet* oder wenigstens hemmt. Beispielsweise fanden wir, daß 10 proz. Harnstoffagar bei einer Mischung von Heubacillen und Staphylokokken, *beide Bakterienarten* zum Wachsen gelangen ließ, während von einem 12,5 proz. Harnstoffzusatz an *beide* in ihrer Entwicklung *gehemmt wurden.*

Besprechung der Ergebnisse.

Bei allen Versuchen ergab sich, daß das Harnstoffverfahren die Sporen relativ am wenigsten schädigt, obwohl dabei alle vegetativen Formen restlos vernichtet werden. Aus diesem Grunde brachte die

*) *Jaenisch*[6]) und auch *Meyer* (l. c.) empfehlen Endoagar (mit einem Agargehalt von 4% und einem Peptongehalt von 1—10%) als elektiven Nährboden für Milzbrandbacillen. Auf einem solchen Endoagar sollen nur Milzbrand- und Pseudo-Milzbrandbacillen, nicht aber andere Sporenbildner, z. B. Heubacillen, wachsen. Wir hatten mit dieser Methode keinen Erfolg. Milzbrand- und Heubacillen wuchsen gleichmäßig auf dem Endoagar. Wir konnten uns auch bei unseren Versuchen nicht davon überzeugen, daß ein solcher Nährboden einem großen Bedürfnis entsprechen würde. Für den einigermaßen Geübten waren die Milzbrandkolonien *nach 24 Stunden* gut von Heubacillen und anderen Sporenbildnern zu unterscheiden, indem die Milzbrandkolonien weniger kompakt sind, zartere Lockenbildung und mehr Ausläufer zeigen. Auch die mikroskopische Untersuchung, bei welcher der Milzbrandbacillus durch seine ausgesprochene Kettenbildung und die schärfer abgeschnittenen Enden charakterisiert ist, ermöglicht die Unterscheidung. Bei *älteren* Kolonien treten allerdings diese Unterschiede *nicht mehr* so deutlich hervor.

Harnstoffmethode aus dem gleichen Ausgangsmaterial relativ mehr Sporen zum Vorschein, als das Erhitzungs- und das Antiforminverfahren.

Dabei ist zu berücksichtigen, daß wir bei dem Erhitzungs- und dem Antiforminverfahren erst durch Vorversuche die für unser Untersuchungsmaterial günstigsten Bedingungen ermittelten. In der Praxis wird das nicht möglich sein, und man wird infolgedessen gezwungen sein, bei dem Erhitzungsverfahren die Temperatur und die Einwirkungszeit, bei dem Antiforminverfahren die Konzentration und die Einwirkungszeit auf *gut Glück* zu wählen, da die Angaben hierüber, wie wir oben sahen, in weiten Grenzen schwanken. Sicher wird man darum gegebenenfalls *nicht* unter optimalen Bedingunge arbeiten, wodurch die Ergebnisse ungünstiger ausfallen werden als bei unseren Versuchen. Demgegenüber hat das Harnstoffverfahren den Vorteil einer scharfen und klaren Vorschrift, die für jedes Material gilt.

Handelt es sich um flüssiges Untersuchungsmaterial in großer Menge, so wird man, um den Verbrauch von Harnstoff einzuschränken, zweckmäßig das Material erst scharf und lange zentrifugieren und nur die Aufschwemmung des Bodensatzes verarbeiten. Hat man es mit fester Substanz, z. B. mit Fischmehl zu tun, so wird man sich das Fischmehl erst mit physiologischer Kochsalzlösung ausschütteln, sodann das Waschwasser lange und scharf zentrifugieren und dann die Aufschwemmung des Bodensatzes weiter verarbeiten.

Zusammenfassung.

1. Alle Verfahren, die eine Isolierung von Bakteriensporen aus Bakteriengemischen bezwecken, schädigen mehr oder weniger auch die in dem Gemisch enthaltenen Sporen.

2. Das Harnstoffverfahren nach *Dold* schädigt in geringerem Maße die Bakteriensporen als das Erhitzungsverfahren und das Antiforminverfahren.

3. In vergleichenden Untersuchungen über die Brauchbarkeit der drei Verfahren zur Isolierung von Milzbrandsporen war das *Harnstoffverfahren* sowohl unter willkürlich gewählten als auch unter natürlichen Bedingungen den beiden anderen Verfahren *überlegen.* Es bietet den Vorteil einer klaren, bestimmten, für jedes Untersuchungsmaterial passenden Vorschrift, während die Angaben bei den beiden anderen Verfahren innerhalb weiter Grenzen schwanken, so daß eigentlich in jedem Falle die vorherige Ermittlung der optimalen Bedingungen nötig wäre.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Klimmer*, Technik und Methodik der Bakteriologie. 1923, S. 260. — [2]) *Meyer*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **85**, 177. — [3]) *Sobernheim*, Milzbrand in Kolle-Wassermanns Handbuch der path. Mikroorg. **3**, 615. 1913. — [4]) *Reichenbach*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **69**. — [5]) *Dold*, Zentralbl. f. Bakteriol. Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **91**, 268 u. 350. — [6]) *Jaenisch*, Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 305.

(Aus dem Laboratorium des Bürgerhospitals, Stuttgart.)

Einige parasitologische Beobachtungen bei artifizieller Recurrensinfektion.

Von
Dr. **Joh. Werner,**
Assistenzarzt.

Seit etwa $1^1/_2$ Jahren führen wir bei den „metaluischen“ Erkrankungen die Recurrenstherapie durch. Die therapeutischen Ergebnisse wurden in der Zeitschrift für die ges. Neurol. u. Psychiatrie, **80**, veröffentlicht. An dieser Stelle soll nur über einige dabei gemachte parasitologische Beobachtungen berichtet werden.

Wir benutzten zu unseren artefiziellen Infektionen einen Stamm der Spirochaeta Duttoni aus dem Hamburger Tropeninstitut und züchteten auf weißen Mäusen weiter. Die Übertragung auf Patienten bzw. auf Mäuse geschah auf 3 verschiedene Arten: Einmal durch subcutane oder intravenöse Injektionen des Herzblutes von weißen Mäusen, nach Nachweis reichlich vorhanderer Spirochäten im Dunkelfeldpräparat. Mitunter verimpften wir auch direkt von Mensch zu Mensch Venenblut, intravenös oder subkutan. Endlich, nach Erscheinen der Arbeiten von *Buschke* und *Kroó*[1]) (Näheres hierüber s. später), übertrugen wir subcutan auf Menschen, bzw. intraperitoneal auf Mäuse, im Mörser zerriebenes, mit physiologischer Kochsalzlösung ausgeschwemmtes Mäusehirn. Da das Hirn von Mäusen, die sich in der Immunitätsperiode befinden, noch 5—14 Wochen nach dem Verschwinden der Spirochäten aus dem peripheren Blut infektiös ist, bedeutet diese Art der Fortzüchtung des Stammes eine große Ersparnis an Tiermaterial gegenüber der durch Blutüberimpfung, die alle 6—8 Tage vorgenommen werden muß.

Bei Beobachtungen über die *Inkubationsdauer* trat deutlich hervor, daß diese in weitem Maße von der Menge der injizierten Spirochäten abhängig ist, weit weniger von dem infizierten Individuum. Beim Menschen betrug sie bei subcutaner Verimpfung von Mäuseblut (auf der Höhe der Infektion — 8—10 Spirochäten im Gesichtsfeld des Dunkelfeldpräparats) im Durchschnitt 7 Tage, bei intravenöser Verimpfung im Mittel 5 Tage, bei Verimpfung von Mensch zu Mensch, von Anstiegblut, subkutan 9 Tage, intravenös 8 Tage, von außerhalb des Anfalls

entnommenem Blut 11 bzw. 10 Tage. Bei Übertragung von Menschenblut auf weiße Mäuse machte ich wie *Weichbrodt*[2]) die Erfahrung, daß die Inkubationszeit bei Verwendung von Blut, das 1 oder 2 Tage nach dem Anfall entnommen wurde, am längsten ist, um dann gegen den folgenden Anfall hin sich von Tag zu Tag zu verkürzen. Bei subcutaner Applikation von menschlichem Liquor ging die Infektion nach etwa 8 Tagen an, wobei gleich hier bemerkt sei, daß es auch mir, wie den übrigen Autoren, nicht gelang, Spirochäten im Liquor mikroskopisch nachzuweisen. Bei subcutaner Verimpfung von Hirnbrei der während der Immunitätsperiode getöteten Mäuse auf den Menschen betrug die Inkubationsdauer meist nur 5—6 Tage, in einigen Fällen sogar nur 3 Tage. Auch bei der Verimpfung von Maus zu Maus waren die Resultate ähnlich. Intraperitoneale Verimpfung von Hirnbrei gab hier die kürzeste Inkubationszeit.

Die *Zahl der Anfälle* beim Menschen schwankte zwischen 7 und 2. Bei Mäusen konnte ich nur einmal einen Relaps beobachten.

Die *Dauer der Anfälle* betrug 6—1 Tag. Die ersten Anfälle dauerten meist am längsten und ergaben auch die höchsten Temperaturen (40,6°), doch wies in vereinzelten Fällen auch der 2. bzw. der 3. Anfall längere Dauer und höhere Temperatur auf als der 1. Anfall.

Die *Apyrexien* betrugen zwischen dem 1. und 2. Anfall meist 5—6, zwischen den späteren 9—10 Tage. Die längste beobachtete Apyrexie, zwischen dem 5. und 6., letzten Anfall, dauerte 3 Wochen. Dieser Anfall währte nur einen Tag, die Temperatur betrug 40,4°. Spirochäten waren während dieses Tages im Blute nachweisbar, am Tag danach nicht mehr; nach 4 Tagen fiel im vorliegenden Falle auch der Tierversuch negativ aus. Ich konnte die von manchen Seiten gemachten Beobachtungen, daß bei den Fällen mit längerer Inkubationsdauer als gewöhnlich auch besonders lange Apyrexien auftraten, nicht bestätigen.

Im allgemeinen war das Blut noch 10—14 Tage nach dem letzten Anfall für Mäuse virulent, im Durchschnitt 40—50 Tage nach dem Infektionstermin.

Beim Menschen gelang *Reinfektion* einmal, und zwar etwa 1 Jahr nach der ersten Infektion, doch wurden weniger Anfälle und durchschnittlich niedrigere Temperaturen als bei der ersten Erkrankung erreicht. Versuchte Reinfektionen nach 2—3 Monaten hatten keinen Erfolg. Bei Mäusen gelang mir Reinfektion innerhalb eines Zeitraumes von einem halben Jahr nicht, doch war es in einem einzigen Falle möglich, dieselbe Maus sowohl mit den Spirochäten des 1. Anfalles als auch mit denen des 3. desselben Menschen zu infizieren. In vielen anderen versuchten Fällen nicht. Dies weist wohl auf Bildung von Rezidivstämmen hin; wahrscheinlich werden diese nur selten gebildet, oder sie kehren bald zu dem Ausgangsstamm zurück.

Um zur Klärung der noch umstrittenen Frage beizutragen, wie lange sich Recurrensspirochäten bzw. deren Entwicklungs-, Involutions- oder Dauerformen in *Leichenblut und Leichenorganen*, inner- und außerhalb des Körpers, lebend resp. infektionstüchtig erhalten, machte ich folgende Versuche:

A. Material von menschlichen Recurrensleichen.

1. Exitus erfolgte in vorliegendem Falle am 1. Tage des 2. Relapses infolge eines paralytischen Anfalles. Sektion 42 Stunden post mortem. Der Leiche wurde Blut (aus dem Herzen), Ventrikelflüssigkeit (blutfrei), kleine Stücke von Hirnrinde und Milz steril entnommen. Im Dunkelfeldpräparat konnten in diesem Blut ganz vereinzelte Spirochäten mit trägen Bewegungen nachgewiesen werden, in der Ventrikelflüssigkeit sowie in den mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellten Breien von Milz und Hirn nicht. Blut, Ventrikelflüssigkeit, Milz und Hirnbrei wurden 6 Stunden nach der Sektion (Aufbewahrung bei Zimmertemperatur), d. h. 48 Stunden post mortem, weißen Mäusen intraperitoneal injiziert. Alle Tiere erkrankten. Es konnten bei den mit Blut und Milzbrei infizierten Mäusen, bei täglicher Kontrolle, zum erstenmal am 6. bzw. 7. Tage Spirochäten im Dunkelfeldpräparat beobachtet werden, in geringen Mengen, 2—3 im ganzen Präparat. Bei den mit Liquor geimpften Tieren zeigten sich am 5. Tage zum erstenmal Spirochäten, 5—6 im Präparat, hingegen bei den mit Hirnbrei injizierten schon am 4. Tage, und zwar sehr reichlich: 7—8 in jedem Gesichtsfeld.

2. Tod trat in diesem Falle ein im Anschluß an einen paralytischen Anfall auf der Höhe des 1. Relapses. Sektion 30 Stunden post mortem. Es wurde dasselbe Material wie im obigen Falle verimpft, doch erfolgte die Übertragung erst 96 Stunden post mortem. Bei den mit Milzbrei injizierten Tieren trat keine Erkrankung ein, bei den übrigen waren die Resultate ähnlich wie bei den obigen.

B. Material von Tierleichen.

Bei den nun folgenden Versuchen mit Material von weißen Mäusen wurden die Tiere am 1. Tage des Auftretens von zahlreichen Spirochäten im peripheren Blut getötet. Das Blut wurde mit isotonischer Natriumcitricumlösung verdünnt. Sonst wurde vorgegangen wie bei den Fällen unter A. Die Verimpfung erfolgte 24 bzw. 48, bzw. 96, bzw. 120, bzw. 144 Stunden nach dem Tode, bei vorheriger Aufbewahrung bei Zimmertemperatur. Mit dem nach 24—120 Stunden post mortem verimpften Material (Blut, Milz- und Hirnbrei) konnte bei allen Tieren noch Infektion erzielt werden, nach 144 Stunden nur in seltenen Fällen. Die mit Organbrei infizierten Tiere erkrankten ziemlich leicht, d. h. es ließen sich nur wenig Spirochäten im Dunkelfeldpräparat nachweisen. Die mit Blut geimpften wiesen mehr Spirochäten auf, doch war die Inkubationszeit gegen sonst (Verimpfung sofort post mortem) um 1—2 Tage verlängert.

Nachdem *Buschke* und *Kroó* (loc. cit.) gefunden hatten, daß Hirnbrei der in der Immunitätsperiode getöteten Tiere immer, Milz-, Nieren- und Leberbrei nur in den seltensten Fällen infektiös sind, verimpfte ich auch Hirn-, Milz-, Nieren- und Leberbrei solcher Tiere, die vor 8 bzw. 12 Wochen Recurrens überstanden hatten, nach 150stündiger Aufbewahrung bei Zimmertemperatur. Nur mit Hirnbrei vermochte ich noch Infektion zu erzielen, nicht mit dem anderen Material.

Aus diesen Versuchen geht hervor:

1. daß die Organe, vor allem aber das Hirn, von auf der Höhe des Recurrensfiebers resp. während eines Relapses gestorbenen Menschen bzw. getöteten Mäusen, sowie deren Blut, bzw. menschlicher Liquor cerebrospinalis, noch 96 resp. 120 Stunden post mortem infektiös sind

2. daß bei den in der Immunitätsperiode getöteten Mäusen (und wahrscheinlich auch bei in der Immunitätsperiode sterbenden Menschen) nur Hirnbrei, nicht die anderen Organbreie, noch infektionstüchtig ist und dieser noch längere Zeit infektiös bleibt als der Hirnbrei der auf der Höhe der Erkrankung getöteten Mäuse. Da es bis jetzt noch nicht gelungen ist (s. *Buschke* und *Kroó*), im Hirn solcher Tiere Spirochäten mikroskopisch nachzuweisen, muß wohl angenommen werden, daß Dauerformen (Körnchenstadium ?) o. dgl. sich während der Immunitätsperiode mit Vorliebe oder ausschließlich im Hirn ansiedeln, und daß diese Formen weit resistenter sind als die Spirochäten selbst.

In Verfolg der Resistenz dieser Formen erhitzte ich Hirnbrei von Mäusen, die auf der Höhe der Erkrankung getötet wurden, $^1/_2$ Stunde lang bei 50° und fand, daß damit keine Infektion mehr zu erzielen ist, während dies möglich war mit Hirnbrei von während der Immunitätsperiode getöteten Mäusen bei gleicher Vorbehandlung.

Es sei gleich hier erwähnt, daß von mir angestellte Versuche, ob diese Dauerformen für Berkefeldfilter durchgängig sind, stets negative Resultate ergaben.

Einige Tage nach dem letzten Auftreten von Spirochäten im peripheren Blut der Mäuse konnte ich mitunter die schon von verschiedenen Seiten beschriebenen „Zerfallsprodukte", „Übergangsformen" im Dunkelfeldpräparat beobachten: Hakenförmige Gebilde oder ganz dünne, kaum gewundene Fädchen mit geringer Bewegung, meist nur Rotation, kaum Fortbewegung. Diese färbten sich mit Giemsa-Lösung auch bedeutend schlechter als die Spirochäten. Auch fand ich bestätigt, daß die Eigenbewegung mit der Virulenz gegen Ende des Anfalls abnimmt. Desgleichen sah ich die neuerdings von *Sagel*[3]) wieder erwähnte Erscheinung, daß die Spirochäten, besonders in älteren Präparaten, sich gewissermaßen „häuten": Ein endständiger Teil der Spirochäte ist sehr dünn, der übrige Körper dicker, bei Betrachtung mit stärkerer Vergrößerung gewinnt man dann den Eindruck, als ob die Spirochäten aus einer Hülle herauskriechen.

Die Ansicht einiger Autoren, daß mitunter Spirochäten innerhalb der Leukocyten bzw. Phagocyten zu beobachten seien, konnte ich nicht bestätigen, wohl aber, daß die absterbenden (?) Spirochäten in länger aufbewahrten Dunkelfeldpräparaten sich an die weißen Blutzellen gewissermaßen anheften, oft mehrere an einem Leukocyten, so daß Stern- bzw. Knäuelbildung entsteht. Es scheint, als ob die Spirochäten in die weißen Blutkörperchen eindringen wollten. Es handelt sich wohl nicht um Phagocytose, sondern um eine Abart von Agglomeration, um das sog. Attachement (*Levaditi* und *Muttermilch*), da diese Erscheinungen auch mit toten Leukocyten hervorzurufen sind.

Wie an die weißen Blutzellen, so lagern sich in älteren Präparaten auch die Spirochäten zu mehreren aneinander an, ringeln sich und verwirren sich: Knäuelbildung, Agglomeration.

Zur Frage der *natürlichen Übertragung* des Recurrensfiebers sei bemerkt, daß ich Kontaktinfektion (bei unverletzter Haut) weder bei Tier noch Mensch sehen konnte. *Rabinowitsch* wies durch Tierversuche nach, daß eine Infektion per os möglich sei. Bei Mäusen gelang es auch

mir durch Fütterung mit Brotstückchen, die mit infektiösem Blut bzw. mit Hirnaufschwemmung getränkt waren, Recurrensfieber herbeizuführen; doch erkrankten die Tiere nur leicht, die Inkubationszeit war verlängert (Schutzwirkung des Magensaftes?).

Intraperitoneale Verimpfung von blutfreiem, menschlichem Urin, auf der Höhe eines Relapses entnommen, bewirkte bei Mäusen keine Erkrankung.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Buschke* und *Kroó*, Klin. Wochenschr. Nr. 47 u. 50. 1922. — [2]) *Weichbrodt*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **33**. — [3]) *Sagel*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **85**. — [4]) *Kolle-Wassermann*, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen **7**, 2. Aufl. 1913.

(Aus der Seuchenabteilung des Instituts für Infektionskrankheiten „Robert Koch“ in Berlin. — Leiter: Prof. Dr. *A. Schnabel.*)

Isolierung pathogener Darmkeime aus mit Proteus überwucherten Kulturen.

Von

Dr. Bruno Süring.

Im folgenden soll über ein Verfahren berichtet werden, das die Isolierung von pathogenen Darmkeimen, die auf festen Nährböden von einem Rasen des Bacillus proteus überwuchert sind, ermöglicht.

Bekanntlich kommt es nicht selten vor, daß die primären durch Ausstreichen einer Stuhlaufschwemmung auf Drigalski-Platten erhaltenen Kulturen neben den verdächtigen Typhuskolonien auch nicht schwärmende bzw. am Schwärmen verhinderte Proteuskolonien enthalten. Überimpft man von diesen Primärkulturen auf eine frische Drigalski-Platte, so schwärmen in der Regel die Proteuskeime aus und überwuchern die gleichzeitig auf dieselbe Platte überimpften Typhuskolonien.

Nach den Untersuchungen von *H. Braun*[1]) gelingt es, einen schwärmenden Proteus in Form distinkter Kolonien zu züchten, wenn man dem Nährboden eine bestimmte Menge Phenol zusetzt, ohne das Wachstum des Proteus überhaupt zu verhindern. Diese Tatsache in Verbindung mit einer noch zu erwähnenden Modifikation machten wir uns für den Zweck der Isolierung pathogener Darmbakterien aus einem Gemenge zunutze.

Das Verfahren besteht in einem Zusatz von fallenden Dosen einer 5 proz. Phenollösung zu dem angewandten festen Nährboden, im speziellen Falle Drigalski-Agar.

Der Gang des Verfahrens ist folgender: Von einer vom Bac. proteus verunreinigten Stuhlplatte werden die verdächtigen Kolonien auf eine Drigalski-Platte abgeimpft. Die nach 24stündiger Bebrütung sichtbaren Impfstriche erscheinen von einem Proteusschleier bedeckt. Von den verdächtigen Abimpfungen, die man einer grob orientierenden Probeagglutination unterziehen kann, wird eine Aufschwemmung in NaCl-Lösung gemacht. Es empfiehlt sich, zu dieser Aufschwemmung nur die nach Aussehen und Agglutination verdächtigsten Abimpfungen zu wählen, um zu vermeiden, daß die Aufschwemmung unnötig große Mengen von Proteuskultur enthält. Es erweist sich als zweckmäßig, von den verschiedenen verdächtigen, mit Proteusrasen überdeckten Abimpfungsstrichen je 1 Öse in zusammen etwa 2 ccm physiologischer NaCl-Lösung aufzuschwemmen. Mit dieser Aufschwemmung werden die Phenolplatten beimpft. Die zu wählende günstigste Phenolkonzentration der Platten ist abhängig von der Beschaffenheit, insbesondere dem Feuchtigkeitsgehalt des Agars.

0,2—0,5 ccm einer 5 proz. Phenollösung auf 15 ccm Agar (= eine Platte) sind die geeignetsten Konzentrationen. Man gießt 3 Platten mit je 0,2, 3 Platten

mit je 0,3, 3 Platten mit je 0,4 und 3 Platten mit je 0,5 ccm dieser 5 proz. Phenollösung. Die Aufschwemmung wird über 3 Platten ausgespatelt, und nach 24stündiger Bebrütung kommt jene Platte einer jeden Konzentration, die einzelne Kolonien enthält, zur Untersuchung. Während die 0,5 ccm Phenol enthaltende Platte meist steril oder sehr schwach bewachsen zu sein pflegt, zeigt die Platte mit 0,4 ccm ein gehemmtes, die mit 0,3 ccm ein gutes Wachstum. Die Platte mit 0,2 ccm pflegt einen deutlichen Proteusrasen zu zeigen. Der Phenolzusatz hemmt also das Hauchwachstum des Bac. proteus. Ist er nicht zu stark, so wächst der Proteus als Knopfkolonie, und neben ihm können dann die verdächtigen zu untersuchenden Kolonien isoliert wachsen und abgeimpft werden. Je nach der Konzentration des Phenols werden sie größer oder kleiner sein. Die Kolonien der pathogenen Darmkeime erscheinen sehr zart und unvergleichlich kleiner, etwa $^1/_2$—$^1/_4$ so groß und oft noch geringer als die kompakten Proteuskolonien. Oft wachsen sie etwas unregelmäßig. An Zahl stehen sie auch bei günstigsten Verhältnissen der Aufschwemmung weit hinter den Proteuskolonien zurück. Die Untersuchung der Platte erfolgt zweckmäßig mit der Lupe. Die Abimpfung von den Phenolplatten und weitere diagnostische Verarbeitung erfolgen in der üblichen Weise. Nur muß für jede Abimpfung eine ganze Platte genommen werden, um zu vermeiden, daß bei versehentlicher Abimpfung einer Proteuskolonie die ganze Platte nochmals vom Proteusrasen überwuchert wird.

Aus Sparsamkeitsrücksichten ist es jedoch empfehlenswert, die verdächtigen Kolonien auf Drigalski-Platten abzuimpfen, die man vorher mittels eines sterilen Messers in mehrere, etwa 6 Sektoren mit dazwischenliegenden nährbodenfreien Vertiefungen (Gräben) geteilt hat.

Während die Isolierung in jenen Fällen, wo die Impfstriche, wie erwähnt, von einem Proteusschleier bedeckt waren, ausnahmslos gelang, gestaltete sich die Herauszüchtung der pathogenen Keime aus einem mit Proteusaufschwemmung künstlich versetzten Stuhl viel schwieriger.

Wir haben für unsere Versuche künstliche Zusätze von Typhus-, Paraty A-, Paraty B-, Ruhr- und Proteuskulturen zu Stuhlaufschwemmungen gemacht. Hierbei ergab sich, daß das antagonistische Verhältnis zugunsten des Proteus außerordentlich groß war. Bei Stuhlaufschwemmungen mit Zusätzen von Typhus und Paratyphus mit Proteus zu gleichen Teilen gelang die Isolierung immer. Bei überwiegendem, etwa doppeltem Proteuszusatz gelang die Isolierung selten. Noch ungünstiger ist das antagonistische Überwiegen des Proteus bei Mischungen mit Ruhrkulturen. Von diesen scheint sich die Y-Ruhr bei der Isolierung noch am günstigsten zu verhalten, während die Isolierung von Flexner- und Shiga-Kruse-Bacillen aus dem künstlichen Gemenge nicht gelang.

Zusammenfassung.

Es wird ein Verfahren zur Isolierung pathogener Darmkeime aus mit Proteus verunreinigten Drigalski-Platten beschrieben. Das Verfahren besteht in der Anwendung von Platten, die mit fallenden Phenolmengen versetzt sind.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Braun, H.*, Zeitschr. f. allg. Physiol. 1919, **19**, S. 1.

(Aus dem Hygien. Institut der Universität Basel. — Vorstand: Prof. *R. Doerr*.)

Kritische und experimentelle Beiträge zur Frage der Wirkungsmöglichkeit der Bakteriophagen im Warmblüterorganismus und in der freien Natur.

Von
Erich Zdansky.

Mit 1 Textabbildung.

Über die Rolle, welche den Bakteriophagen unter natürlichen Verhältnissen — außerhalb des Laboratoriums — zufällt, sind wir bis heute noch sehr mangelhaft unterrichtet; und wenn wir gar von den Beziehungen zwischen Bacterium und lytischem Agens die für den Hygieniker und den Arzt wichtigste herausfassen, nämlich die Zerstörung des Bacteriums, die *Lyse*, so kann man sagen, daß wir bis heute überhaupt noch nicht sicher wissen, ob sie unter natürlichen Bedingungen vorkommt, ob sie nicht vielleicht nur ein Laboratoriumsphänomen ist. *d'Herelle* entdeckte die übertragbare Lyse unter den künstlichen Bedingungen des Laboratoriumexperimentes, und weder er noch alle anderen Autoren, die sich mit dem Problem beschäftigten, konnten im Tierkörper oder in der freien Natur einwandfrei eine Zerstörung der Mikroben durch die übertragbaren Lysine feststellen. Trotzdem fällt uns die Vorstellung schwer, daß das Phänomen der Bakteriolyse nicht auch außerhalb des Laboratoriums zustande kommen sollte. Es sind zum Teil Gründe psychologischer Natur, zum Teil aber Überlegungen, die sich aus einzelnen experimentellen und klinischen Beobachtungen herleiten, daß wir diese Übertragung des in vitro beobachteten Phänomens auf die natürlichen Verhältnisse zu vollziehen geneigt sind.

Was die Gründe der ersten Art betrifft, so fußen diese vor allem auf der Tatsache, daß die beiden Reaktionskomponenten: Bacterium und lytisches Agens so häufig zusammen angetroffen werden oder daß zum mindesten die Möglichkeit des Zusammentreffens der beiden Reaktionskomponenten ungemein oft gegeben ist. Wir sind nun von vornherein geneigt, daraus auch auf die Möglichkeit des Reaktionsablaufs zu schließen. Wie wir aber weiter unten sehen werden, hat die Analyse der Reaktionsbedingungen ergeben, daß der Möglichkeit des Reaktionsablaufs so enge Grenzen gezogen sind, daß die Wahrscheinlichkeit seines

Eintritts eine sehr geringe ist. Ein anderer Grund psychologischer Natur ist die aprioristische Voraussetzung, daß aus der Existenz einer biologischen Möglichkeit auf die funktionelle Bedeutung derselben im biologischen Weltgeschehen geschlossen wird. Dieser Grund trägt von vornherein den Charakter einer Hypothese, er bleibt aber so lange unwiderlegt, solange nicht der Nachweis der Unmöglichkeit erbracht ist.

Die experimentellen und klinischen Beweise, welche für die Möglichkeit der übertragbaren Bakteriolyse im Warmblüterorganismus angeführt worden sind, stützen sich zunächst auf folgende Tatsachen: *D'Herelle* gelang die Immunisierung von Büffeln gegen die Barbone durch Einverleibung des spezifischen Bakteriophagen; *Beckerich* und *Hauduroy* wollen eine günstige Beeinflussung des Typhus abdominalis des Menschen festgestellt haben, und *Bruynoghe* und *Maisin*, *Gratia* und *Nelson* (Brazil.-med. Bd. I, 1923) behandelten mit Erfolg Staphylomykosen der Haut und der inneren Organe. Bei allen diesen immunisatorischen und therapeutischen Erfolgen bleibt es sehr zweifelhaft, ob sie tatsächlich als Folgen der bakterienlösenden Fähigkeit der Bakteriophagen aufzufassen sind. Die Bakteriophagen sind aufgelöste Bakterienbouillonkulturen, welche — wie *Doerr* gemeinschaftlich mit *Berger* und mit *Zdansky* nachgewiesen hat — die Stoffwechselprodukte und Leibessubstanzen der Bakterien in (was ihre antigenen Eigenschaften anlangt) unverändertem Zustand enthalten. Die von den obengenannten Autoren erzielten Erfolge lassen sich also ohne weiteres als Vaccinwirkung auffassen, wie das auch *Seiffert* betont und *d'Herelle* selbst — allerdings mit Einschränkungen — für die Immunisierung der Büffel gegen die Barbone einräumt.

Weiterer Nachprüfung bedarf eine Beobachtung *d'Herelles*, welche die Annahme des Vorkommens der übertragbaren Bakteriolyse im Warmblüterorganismus wesentlich stützen würde, wenn sie sich als gesetzmäßig erwiese. *d'Herelle* fand nämlich, daß bei der bacillären Ruhr des Menschen das Abklingen der Erkrankung meist mit dem Auftreten spezifischer Bakteriophagen in den Entleerungen einhergehe, und will festgestellt haben, daß die enterale Einverleibung des Bakteriophagen den Krankheitsverlauf günstig beeinflusse. Letztere Angabe konnte von *Otto* und *Munter* jedoch nicht bestätigt werden.

Am ehesten noch könnte die von *d'Herelle* nachgewiesene günstige Beeinflussung des Hühnertyphus durch Verfütterung des entsprechenden Bakteriophagen als Wirkung desselben aufzufassen sein. Es gelang *d'Herelle*, dem Geflügel nicht nur einen sicheren Schutz gegen die Infektion zu verleihen, sondern er konnte auch die bereits ausgebrochene Erkrankung ausnahmslos zum Stillstand bringen. Auffallend ist vor allem die Schnelligkeit und Regelmäßigkeit, mit der diese Erkrankung nach Einverleibung des lytischen Agens in Heilung übergeht. Es steht

dies mit den Erfahrungen über die aktive Immunisierung in Widerspruch und rückt so die Annahme in größere Wahrscheinlichkeit, daß es sich in diesem Falle um Bakteriophagenwirkung handeln könnte, daß man also hier vielleicht ein Recht hat, von *Bakteriophagentherapie* zu sprechen. Der exakte Beweis dafür ist allerdings so lange nicht erbracht, als nicht einwandfrei festgestellt wurde, daß *durch die Einverleibung des lytischen Agens innerhalb des Organismus tatsächlich das d'Herellesche Phänomen ausgelöst wurde*, d. h. daß erstens Lysinproduktion durch die sich vermehrenden Mikroben und zweitens die Lyse derselben nach Erreichung des für die betreffende Lysin-Bakterienkombination charakteristischen Endtiters erfolgt ist. Dieser Beweis wird allerdings im einzelnen Falle meist schwer zu erbringen sein; auf keinen Fall aber darf jede günstige Beeinflussung einer Erkrankung und jeder immunisatonische Effekt nach Einverleibung von Bakteriophagen als Bakteriophagenwirkung aufgefaßt werden. Man wird im Gegenteil bei der Beurteilung jedes Falles zu äußerster Vorsicht gemahnt sein, wenn man die Schwierigkeiten bedenkt, welche theoretisch dem Ablauf des *d'Herelle*schen Phänomens bis zur Lyse und damit zur Sterilisation *in vivo* entgegenstehen. Diese Schwierigkeiten hat die Analyse der Bedingungen aufgedeckt, die erfüllt sein müssen, damit *in vitro* das Phänomen sich abspielen könne. Dabei ist es nicht ausgeschlossen, daß wir in ihnen nur einen Teil der in vivo bestehenden kennengelernt haben.

Im folgenden sollen kurz nur jene Bedingungen aufgeführt und kritisch gewertet werden, deren Erfüllung innerhalb des Warmblüterorganismus Hindernisse im Wege stehen dürften.

Wir wissen heute,

1. daß eine ganz bestimmte Lysinkonzentration erzielt werden muß,
2. daß der Gehalt des Milieus an Kolloiden ein gewisses Maß nicht überschreiten darf,
3. daß Lysin und Bakterien bei ihrer ersten Berührung in einem gewissen quantitativen Verhältnis zueinander stehen müssen, damit die Bakteriolyse erfolgen kann.

ad 1. Damit der für eine gegebene Lysin-Bakterienkombination charakteristische Lysinendtiter erreicht wird, der allein imstande ist, die Auflösung des Bacteriums herbeizuführen (*Doerr*, *Doerr* und *Grüninger*, *Meuli*), muß — und zwar vielleicht selbst dann, wenn die Mikroben direkt in das konzentrierte Lysin gelangen — eine Vermehrung der Mikroben erfolgen (*Doerr* und *Grüninger*). Wir wissen aus den Untersuchungen, welche die genannten Autoren in vitro angestellt haben, daß ohne Bakterienwachstum eine Vermehrung des Lysins ausgeschlossen ist. Zur Erreichung des Lysinendtiters sind oft viele Bakteriengenerationen notwendig, und zwar um so mehr, je geringer die Anfangskonzentration des Lysins ist; die Keimzahlen, die in Bouillon bis zum Moment des Ein-

tritts der Bakteriolyse erzielt werden, gehen oft in die Hunderttausende im Kubikzentimeter. Solche Keimzahlen dürften im Organismus nur unter ganz besonderen Verhältnissen erreicht werden, und wo sie erreicht werden, ist damit Leben zumeist nicht mehr vereinbar; eine Ausnahme bilden nur die Verhältnisse, wie sie in Körperhöhlen und abgeschlossenen Herden gegeben sind. Selbst wenn aber die Lysinproduktion bei reichlicher Proliferation der Mikroben erfolgt, so steht der Erreichung des allein bakterienlösenden Lysinendtiters die Schwierigkeit gegenüber, daß das leicht diffusible Lysin sich einerseits im Organismus verteilt und dadurch eine erhebliche und durch den Stoffwechsel noch gesteigerte Verdünnung erfährt, andererseits doch nicht überall dorthin, wo die Mikroben sich befinden — man denke z. B. an die inhomogenen Massen des Darminhaltes — gelangen kann.

ad 2. Wie *Doerr* und *Berger* gezeigt haben, hemmt der Gehalt des Milieus an Kolloiden zwar nicht die Lysinproduktion, wohl aber den Endakt des *d'Herelle*schen Phänomens: die Lyse. Es muß noch festgestellt werden, ob nicht das Zellprotoplasma, die Körpersäfte und verschiedene Se- und Exkrete des Körpers so reich an kolloiden Bestandteilen sind, daß durch diese die Lyse unmöglich gemacht wird.

ad 3. *Bordet* und *Gratia* fanden, daß das Zusammentreffen von sehr geringen Lysinmengen mit relativ zahlreichen Bakterien zur Bildung eines sog. schwachen Lysins führt, eines Lysins, das nicht die Auflösung sämtlicher Keime bewirkt, sondern die Entstehung lysoresistenter Rassen begünstigt.

Wenn aber auch alle eben angeführten Voraussetzungen erfüllt sind, so liegt in der *Ausbildung lysoresistenter Bakterienmassen* vielleicht die größte Schwierigkeit, die sich einer Sterilisation entgegenstellt. Schon in vitro begegnen wir nur relativ selten Lysin-Bakterienkombinationen, bei denen ein sekundäres Wachstum lysoresistenter Bakterienformen ausbleibt, und es hat den Anschein, als ob im Warmblüterorganismus die Entstehung derselben noch leichter erfolgt wie in vitro. Wenigstens sprechen dafür die Versuche von *Doerr* und *Grüninger*. Diese Autoren injizierten in die Gallenblase von Kaninchen Bact. coli. Wenige Tage darauf spritzten sie in die Ohrvene der Tiere ein Lysin nach, welches in vitro die komplette Lyse und somit Sterilisation dieses Colistammes hervorzurufen pflegte. Es kam nicht zur Sterilisierung der Gallenblase, vielmehr fand sich in ihr die lysoresistente Form des Colistammes.

Es war somit die Vermutung nicht von der Hand zu weisen, daß *die tierischen Säfte die Bildung lysoresistenter Bakterienrassen befördern.* Versuche, die wir in dieser Richtung anstellten, lieferten einige interessante Ergebnisse.

Versuch 1. Wir verdünnten ein Colilysin in Potenzen von 10 in Bouillon und in einer zweiten Reihe in konzentriertem, inaktiviertem Pferdeserum, beimpften hierauf sowohl die Röhrchen der Bouillonreihe als auch die der Serumreihe mit je einer Öse eines hochsensiblen Colistammes und bebrüteten beide Reihen bei 37°. Nach 10 Stunden waren die 9 ersten Röhrchen der Bouillonreihe klar, das 10. Röhrchen war deutlich heller wie die Kontrolle, das 11. Röhrchen war wie die Bouillonkontrolle schwer diffus getrübt. In der Serumreihe waren nach derselben Bebrütungsdauer 8 Röhrchen klar, das 9. und die folgenden zeigten agglutiniertes Wachstum wie die Serumkontrolle. Bei weiterer Bebrütung änderte sich im Aussehen der Bouillonreihe nichts mehr, in der Serumreihe jedoch erfolgte, beim 1. Röhrchen beginnend, ein üppiges *Sekundärwachstum resistenter Keime.*

Dem Ansehen nach zu urteilen war der Lysinexponent nach *Werthemann* in der Bouillonverdünnungsreihe $e_L = 9$, denn das 10. Röhrchen war — wenn auch nicht komplett gelöst — so doch deutlich aufgehellt; in der Serumverdünnungsreihe aber schien der Lysinexponent um 2 Potenzen tiefer zu liegen. Das war, wie die Titration der Grenzröhrchen zeigte, nach 10stündiger Bebrütung auch tatsächlich der Fall: im 10. Röhrchen der Bouillonverdünnungsreihe war zu dieser Zeit die volle Titerhöhe $e_L = 9$ erreicht, im 9. Röhrchen der Serumverdünnungsreihe jedoch war $e_L = \theta$, d. h. es enthielt genau soviel Lysin, als bei Anlegung der Reihe in das 9. Röhrchen hineingekommen sein mußte; obwohl also im Serum in Bouillon nachweisbares Lysin vorhanden war, war es innerhalb der ersten 10 Stunden nicht zur Lysinvermehrung gekommen. Nach 36stündiger Bebrütung — also zu einem Zeitpunkt, wo in der Serumreihe schon in allen Röhrchen üppiges Sekundärwachstum eingetreten war — wurden das 9. und 10. Röhrchen dieser Reihe noch einmal austitriert und nun zeigte sich, daß nach dieser Zeit auch in diesen Röhrchen die volle Titerhöhe $e_L = 9$ erreicht worden war.

Es ergab sich also, daß *im Serum die Lysinproduktion zwar im selben Maße, aber langsamer vonstatten gegangen war wie in der Bouillon,* und daß *das Serum die Ausbildung lysoresistenter Bakterienformen gestattet hatte, während in Bouillon die Bakteriolyse bis zur Sterilisation abgelaufen war.*

Die Prüfung der im Serum gewachsenen resistenten Keime auf ihre Lysoresistenz in Serum und in Bouillon führt übrigens zu dem interessanten Ergebnis, daß *diese Keime sich zwar in Serum, nicht aber in Bouillon als lysoresistent erwiesen.* Damit ist *die Lysoresistenz eines Bacteriums in eine Beziehung zum Milieu* gesetzt, die bisher unbekannt war.

Es scheint, daß die trägere Lysinproduktion und die leichtere Ausbildung resistenter Bakterienformen in Serum nicht für alle Lysin-Bakterienkombinationen gilt; sicher ist jedoch, daß man sie bei manchen antrifft und daß man mit dieser Eventualität beim Ablauf des *d'Herelle*schen Phänomens in einem physiologischen Medium, wie Serum, zu rechnen hat.

Wenn wir alle die Schwierigkeiten überblicken, die sich der kompletten Bakteriolyse im Warmblüterorganismus entgegenstellen, so verstehen wir die Spärlichkeit der erfolgreichen Tierexperimente, die mit Sicherheit als Wirkung des lytischen Agens interpretiert werden

können. Bei kritischer Durchsicht aller uns bekanntgewordenen Tatsachen bleiben nur die Versuche von *Bordet* und von *Bail* mit der gleichzeitigen Injektion von Lysin und Bacterium in die Bauchhöhle von Meerschweinchen. Solche Tiere überlebten die Einverleibung der mehrfach tödlichen Dosis des Bacteriums. Die Versuche sind deshalb von Bedeutung, weil sie die prinzipielle Möglichkeit einer Lyse im Tierkörper beweisen und weil sie uns vielleicht einen Fingerzeig dafür geben, *welche* Fälle im Tierexperiment und in der menschlichen Pathologie am ehesten einer Bakteriophagentherapie zugänglich sein dürften. Die Bauchhöhle des Meerschweinchens ist ein in sich abgeschlossener Raum, eine darin eingebrachte Flüssigkeit verteilt sich in demselben gleichmäßig und erfährt nur die Beimischung einer geringen Menge eiweißarmer Flüssigkeit (Lymphe). Die Mikroben, die mit dem Lysin zusammen eingespritzt werden, gelangen also in ein Medium, das alle Bedingungen für den ungestörten Ablauf des *d'Herelle*schen Phänomens bietet, nämlich so gut wie in reine lysinhaltige Bouillon. Der intraperitoneale Meerschweinchenversuch von *Bordet* und *Bail* ähnelt also außerordentlich dem Vitroversuche, und darauf mag sein Gelingen zurückzuführen sein.

Der Gedanke an den *Pfeiffer*schen Meerschweinchenversuch liegt nahe und damit die Erwägung, daß auch die Wirkung der vom tierischen Organismus gebildeten Antikörper in vitro nur bedingte Schlüsse darauf zuläßt, welche Wirkung ihnen innerhalb des Organismus selbst zukommt. Wir kennen z. B. die Wirkung der Präcipitine und der Agglutinine in vitro, wir wissen aber nicht, ob diese Körper, die den Phänomenen der Agglutination und Präcipitation zugrunde liegen, bei den Immunitätsreaktionen des Organismus überhaupt in der Form in Erscheinung treten, wie wir sie in vitro beobachten. Trotzdem zweifeln wir nicht, daß Beziehungen dieser Antikörper zu den Immunitätsreaktionen des Organismus bestehen; beobachten wir ja — im Falle der Präcipitation z. B. — ein Parallelgehen mit der anaphylaktischen Reaktion des Organismus. Aber selbst dieses Parallelgehen im Auftreten des in vitro nachweisbaren Körpers und der klinisch wahrnehmbaren Immunitätsreaktion bewiese noch nicht die Bedeutung dieses Körpers, wenn nicht außerdem feststünde, daß er ein Reaktionsprodukt des Organismus auf das Antigen ist. Beim *d'Herelle*schen Phänomen liegen die Dinge aber im Wesen anders. Hier handelt es sich nicht um eine Reaktion zwischen den Mikroben und einem Stoff, der mit Sicherheit vom Organismus gebildet worden ist, sondern zwischen den Mikroben und einem Stoff, dessen ursprüngliche Herkunft uns unbekannt ist. (Die Möglichkeit, durch Verfütterung von Bakterien spezifische Bakteriophagen zu erhalten [*Borchardt* und *Doerr* und *Zdansky*], erlaubt noch keine endgültigen Schlüsse auf die wahre Herkunft der letzteren.)

Der Ablauf der Reaktion konnte außerdem — wie oben ausgeführt wurde — bis heute nur in vitro oder im Tierkörper unter Bedingungen, die dem Vitroversuch weitgehend entsprachen, beobachtet werden.

Solange aber die Intervention des tierischen Körpers bei der Entstehung der lytischen Stoffe nicht erwiesen ist, solange sind diese als *körperfremde Stoffe* zu betrachten, *deren Wirkung innerhalb des Körpers mit den Vorbehalten und Methoden geprüft werden müssen, wie andere körperfremde Pharmaka.* Ebenso wie wir bei diesen aus dem Vitroversuche oft nicht mit Sicherheit schließen können, ob sie im Organismus wirksam sein werden oder nicht, ebenso bedarf die Entscheidung über die Wirkungsmöglichkeit der Bakteriophagen im Organismus erst weiterer experimenteller Prüfung.

Die Annahme, daß den Bakteriophagen für den Untergang der Mikroben in der freien Natur eine Bedeutung zukommt, hat von vornherein nur geringe Wahrscheinlichkeit für sich.

Wenn sich auch die Bakteriophagen — wie *Zdansky* an Rhein- und am Basler Leitungswasser zeigen konnte — in natürlichen Wässern, die ja zumeist als Wirkungsmilieu in Betracht kommen, lange unversehrt zu halten vermögen, so dürfte eine Vermehrung derselben wohl nur ganz ausnahmsweise zustande kommen. Die meisten Mikroben, gegen die sie gerichtet sind, haben ja parasitären Charakter, haben also nur geringe Tendenz, unter den Bedingungen, die sie in der Außenwelt vorfinden, zu proliferieren. Ohne Vermehrung der Mikroben gibt es aber keine Lysinproduktion, mithin auch keine Lyse (*Doerr*). Selbst wenn aber Wachstum der Mikroben erfolgen sollte, so fehlt doch in elektrolytarmen Medien, wie *da Costa Cruz, Lisbonne* und *Carrère* für Lösungen von Pepton in Aqua destillata gezeigt haben, die Lysinproduktion. Dies gilt allerdings nach Untersuchungen von *d'Herelle, Doerr* und *Rose* und *Brutsaert* nicht für alle Lysin-Bakterienkombinationen, aber es ist sicher, daß die Zahl der Fälle, wo Lysinproduktion auch unter diesen Bedingungen stattfinden kann, eine Einschränkung erfährt. Nicht vollständig geklärt ist die Frage, wie sich der Ablauf des *d'Herelle*schen Phänomens bei niedrigen Temperaturen gestaltet. Aus Untersuchungen von *Rose*, die noch nicht abgeschlossen sind, scheint hervorzugehen, daß die untere Reizschwelle für die auslösende Lysinmenge bei niedrigen Temperaturen höher liegt wie bei 37°, daß die Lysinproduktion eine trägere ist und daß die Lyse nur sehr unvollkommen verläuft.

Gesetzt aber auch den Fall, alles verliefe in der freien Natur so wie im Laboratoriumsversuch, so haben wir hier noch viel mehr wie im tierischen Organismus mit der stetigen *Verdünnung* durch beständigen Milieuwechsel — Zuströmen und Abströmen von Flüssigkeit — zu

rechnen, welche es verhindert, daß die zur Lyse notwendige Lysinkonzentration erreicht wird.

A priori ist also die Wahrscheinlichkeit, daß dem *d'Herelle*schen Phänomen in der Natur eine Rolle im Sinne einer Desinfizienz zukomme, eine sehr geringe.

Trotzdem haben wir Untersuchungen an natürlichen Gewässern, die Bakteriophagen und Mikroben enthielten, angestellt, um wenigstens über das Schicksal der beiden in der Außenwelt Aufschluß zu erhalten. Was geschieht mit den relativ großen Mengen, die von beiden ständig der Außenwelt zufließen? Bestehen Bakteriophagen und Mikroben nebeneinander, ohne sich gegenseitig irgendwie zu beeinflussen, bis erstere durch immer weiter fortschreitende Verdünnung sich dem Nachweis entziehen, letztere aber durch Protozoen und andere Schädlichkeiten zerstört werden? Sind nicht doch — wenn es auch nicht zur Auflösung der Mikroben durch die Bakteriophagen kommt — Einflüsse der Bakteriophagen auf erstere, im Sinne einer Sensibilitätsänderung etwa, nachweisbar, oder steht die Sensibilität der Keime in irgendeiner Beziehung zu ihrer Widerstandsfähigkeit den schädlichen Faktoren der Außenwelt gegenüber?

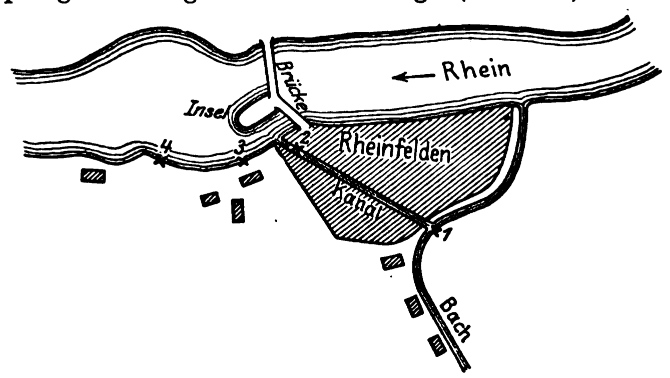
Diese Fragen suchten wir durch Untersuchungen zu lösen, die zu Ergebnissen führten, welche uns eine unzweideutige Beantwortung der gestellten Fragen zwar nicht ermöglichten, welche aber trotzdem mitgeteilt werden sollen, weil sie vielleicht eine Anregung zu ihrer Klärung bieten könnten.

Die Erfahrung hat gelehrt, daß fäkal verunreinigte Wässer ausnahmslos Bakteriophagen enthalten. Dieselben sind gegen fast alle aus dem frischen Wasser isolierten Coli gerichtet; nur vereinzelte Colikeime erweisen sich als refraktär (*Zdansky*). Fäkal ausgiebig verunreinigte Abwässer stellen also eine Quelle von Bakteriophagen und sensiblen Mikroben dar, und es schien uns daher für die Lösung der Frage, welches Schicksal den Bakteriophagen und den Mikroben in der Außenwelt beschieden ist, aussichtsreich, das Verhältnis zwischen beiden bei zunehmender Entfernung vom Orte des Eintritts bzw. bei zunehmendem Alter der Abwässer näher zu untersuchen.

Es ist nicht leicht, geeignete topographische Verhältnisse für derartige Untersuchungen zu finden. Am ehesten schienen uns von den uns erreichbaren Örtlichkeiten die Verhältnisse in *Rheinfelden* (Kanton Aargau) zu entsprechen. Rheinfelden wird von einem Sammelkanal durchzogen, der die häuslichen Abwässer des größten Teiles der Stadt aufnimmt; er wird von Wasser durchspült, das ihm ein Bach zuführt, der vor seinem Eintritt in den Kanalschacht nur spärlich fäkale Verunreinigungen aufnimmt. Hochgradig verunreinigt führt der Kanal sein Wasser am Westende der Stadt dem Rheine zu. Die Strömung

des Flusses ist an der Einmündungsstelle des Kanals eine derartige, daß das Kanalwasser dem Ufer entlangstreichen muß. (Siehe Skizze.)

Es handelt sich also im wesentlichen um einen Wasserlauf, der — ursprünglich wenig fäkal verunreinigt (Vorfluter) — die Ab-



wässer einer mehrere Tausend Einwohner zählenden Siedlung aufnimmt (Kanal), um dann mit zunehmender Entfernung vom Orte der Verschmutzung und zunehmender Verdünnung (Fluß) keine nennenswerte weitere Zufuhr von Abfallstoffen zu erhalten.

Versuch 2. Es wurden nun folgende 4 Entnahmen gemacht:

1. Aus dem Vorfluter, unmittelbar vor der Einmündung in den Kanalschacht.
2. Aus dem Kanal selbst, unmittelbar vor der Einmündung in den Rhein.
3. Aus dem Rhein (Ufer), etwa 100 m unterhalb der Kanaleinmündung.
4. Aus dem Rhein (Ufer), etwa 300 m unterhalb der Kanaleinmündung.

Durch Aussaat der frischen Proben auf Endoplatten wurden die darin enthaltenen Coli isoliert und als solche durch Züchtung in Gelatine, Trauben- und Milchzucker identifiziert. Je 500 ccm jeder Wasserprobe wurde mit Peptonwasser 24 Stunden bei 37° angereichert und dann durch Reichel-Filter gezogen (Filtrat I, II, III und IV). Je 500 ccm wurden bei Zimmertemperatur für spätere Untersuchungen (siehe unten) aufbewahrt.

Die aus den frischen Proben gewonnenen Coli wurden nun auf ihre Sensibilität den 4 Filtraten gegenüber geprüft. Es wurde dabei so vorgegangen, daß zu Röhrchen mit gleichen Mengen Bouillon (p_H 7,3) je 1 ccm des betreffenden Filtrats zugesetzt wurde, worauf sie mit einer Öse einer Colibouillonkultur beimpft wurden.

Das Ergebnis dieser Prüfung ist aus nachstehender Tabelle ersichtlich. In ihr bedeutet: +++ ungehemmtes Bakterienwachstum, ++ Spur Lyse, + partielle Lyse, — komplette Lyse.

Aus der Tabelle ist zunächst ersichtlich, daß alle vier Anreicherungsfiltrate Lysine enthielten, und zwar Lysine nicht nur für die homologen Coli, d. h. für die Coli, welche aus der betreffenden Wasserprobe selbst gezüchtet waren, sondern auch für die heterologen Colistämme. Dabei ist nicht ersichtlich, daß das eine oder andere Filtrat besonders zahlreiche oder besonders stark wirksame Lysine enthalten hätte; es ist keines darunter, das besonders viele Colistämme aus den verschiedenen Proben beeinflußt hätte.

Stamm	Filtrat I	Filtrat II	Filtrat III	Filtrat IV
I R 1	+++	+++	+++	+++
I R 2	+	+	+++	+++
I R 3	+++	+++	++	+++
I R 4	+++	++	+	+++
I R 5	+++	+++	+++	+++
I R 6	+++	+++	—	+++
I R 7	+++	+++	+++	+++
I R 8	+++	+++	—	+++
I R 9	+++	+++	—	+++
II R 1	—	—	+	+
II R 2	+	++	++	—
II R 3	—	—	—	—
II R 4	—	—	—	—
II R 5	+++	—	+++	+++
II R 6	+++	+++	+++	+++
II R 7	—	—	—	—
II R 8	—	—	—	—
II R 9	—	—	—	—
III R 1	—	—	—	—
III R 2	+++	+++	+++	+++
III R 3	++	+++	+++	+++
III R 4	++	—	+	—
III R 5	—	—	—	—
III R 6	++	—	+++	+++
III R 7	++	—	+	+++
III R 8	+++	+++	+++	+++
III R 9	+++	+++	+++	+++
IV R 1	+++	+++	+++	+++
IV R 2	+++	+++	+++	+++
IV R 3	+++	+++	+++	+++
IV R 4	+++	+++	+++	+++
IV R 5	+++	+++	+++	+++
IV R 6	+++	+++	+++	+++
IV R 7	+++	+++	+++	+++
IV R 8	+++	+++	+++	+++
IV R 9	+++	+++	+++	+++

Die Tabelle zeigt aber einen in die Augen springenden Unterschied in der Sensibilität der aus den verschiedenen Wasserproben isolierten Colistämme. Während sich die Coli aus Probe II mit Ausnahme eines einzigen alle als sensibel erwiesen und von allen vier oder wenigstens von ein oder dem anderen der Filtrate komplett gelöst wurden, war die Sensibilität der Stämme aus Probe III eine deutlich geringere und die der Stämme aus Probe I ebenfalls. Die Coli aus Probe IV endlich waren ausnahmslos gegen alle vier Filtrate refraktär.

Da — wie eine vergleichende Untersuchung ergab — die Lysine aus den vier Filtraten untereinander qualitativ verschieden waren, und zwar auch die, welche gegen ein und dasselbe Coli gerichtet waren, so ist die Sensibilität der Stämme, die gegen mehrere oder alle vier Filtrate sensibel waren, um so höher zu veranschlagen.

Die Sensibiltät der aus den vier Wasserproben isolierten Colistämme ließe sich in ein Koordinatensystem eintragen, deren Abszisse den Wasserlauf und deren Ordinate den Grad der Sensibilität der Stämme symbolisiert. Es ergäbe sich dann eine Kurve, die sich im Bereich des fäkalmäßig verunreinigten Vorfluters (Probe I) deutlich über den Nullpunkt erhebt, im Bereiche der Kloake (Probe II) ihren Scheitelpunkt besitzt, um sich mit zunehmender Entfernung vom Orte der fäkalen Verunreinigung (Probe III und IV) schnell dem Nullpunkt[1]) zu nähern. *Die relative Zahl der sensiblen Coli in dem fäkal verunreinigten Wasserlauf war also umgekehrt proportional der Entfernung vom Orte der fäkalen Beimengung.*

Die relative Abnahme der lysosensiblen Keime konnte vielleicht auf die Ausbildung lysoresistenter Bakterienrassen unter dem Einflusse des Kontaktes mit den Lysinen des Wassers zurückzuführen sein. Beim Ablauf des *d'Herelle*schen Phänomens in Bouillon kommt es ja zur Bildung solcher Formen schon lange vor Erreichung des Lysinendtiters, also bei noch relativ geringen Lysinkonzentrationen. Der Reiz dieser Lysinkonzentrationen genügt also, um die neuerworbene Eigenschaft der Lysoresistenz bei den Bakterien hervorzurufen. Da die Mikroben im Kanalwasser sich in einem lysinhaltigen Milieu befinden (der Lysinexponent des nativen Kanalwassers betrug für manche Colistämme $e_L = 1$!), so war nicht auszuschließen, daß die lysorefraktären Coli in den Wasserproben eigentlich lysoresistent gewordene Abkömmlinge ursprünglich lysosensibler Keime waren, daß also ihre Widerstandsfähigkeit eine erst im Wasser durch den Kontakt mit den Bakteriophagen erworbene Eigenschaft darstellte.

Ein Versuch, den wir in dieser Richtung anstellten, lieferte jedoch keinen Anhaltspunkt für die Richtigkeit dieser Annahme:

Versuch 3. Wir füllten in 2 Kolben gleiche Mengen Leitungswasser, sterilisierten dasselbe durch halbstündiges Kochen und fügten zu jedem Kolben 2 Tropfen von einer Aufschwemmung einer jungen Colikultur. Hierauf wurde dem einen Kolben eine geringe Menge eines gegen diesen Colistamm gerichteten Bakteriophagen zugesetzt, so daß der Lysinexponent $e_L = 2$ betrug. Beide Kolben ließen wir dann bei ungefähr 20° in diffusem Tageslicht stehen, isolierten zu verschiedenen

[1]) Daß auch in Probe der Nullpunkt tatsächlich nicht erreicht wurde, ergibt sich daraus, daß es durch Bebrütung der Probe möglich gewesen war, Lysine zu erhalten; auch erwies sich ein und das andere Coli, das aus der Anreicherungsflüssigkeit isoliert wurde, als lysosensibel gegenüber den heterologen Filtraten.

Zeiten aus beiden die darin enthaltenen Colikeime durch Übertragung der Wässer auf Endoplatten und prüften die so gewonnen Keime auf die Sensibilität ihrem Bakteriophagen gegenüber.

Die Keimzahl nahm in beiden Kolben kontinuierlich und gleich schnell ab. Die Sensibilität der Colikeime blieb vom Anfang bis zum Ende des Versuches in beiden Kolben stets die gleiche.

Der bloße Kontakt des nichtproliferierenden Colistammes mit dem spezifisch gegen ihn gerichteten Bakteriophagen vermochte also im Wasser bei einer Temperatur von 20° keine Änderung seiner Sensibilität hervorzurufen.

Wir sind uns bewußt, daß der angeführte Versuch sich von dem Bouillonversuch darin wesentlich unterscheidet, daß in der bebrüteten Bouillon das Lysin auf die sich vermehrenden Mikroben trifft, während in unserem Versuch keine Vermehrung stattfand. Dafür dürfte aber unser Versuch den natürlichen Bedingungen im Wasser näher kommen, insbesondere den Bedingungen, die zur Zeit der Vornahme unserer Untersuchungen herrschte[1]). Wir können also mit großer Wahrscheinlichkeit damit rechnen, daß der Gehalt des Kanal- bzw. Rheinwassers an Bakteriophagen nicht für die Verschiebung des zahlenmäßigen Verhältnisses zwischen den lysosensiblen und den für Lysin nicht ansprechbaren Coli zuungunsten der ersteren verantwortlich ist.

Ein Versuch, den wir mit den in Rheinfelden unternommenen Wasserproben, nachdem sie 14 Tage bei Zimmertemperatur im diffusen Tageslicht gestanden hatten, anstellten, gab nun die mutmaßliche Aufklärung für diese merkwürdige Erscheinung.

Versuch 4. Die Keimzahl war innerhalb dieser Zeit in allen Proben stark zurückgegangen; trotzdem gelang es uns, durch Übertragen der Wässer auf Endoplatten Colistämme zu isolieren, und zwar 10 aus Probe 2 und weitere 10 aus den übrigen 3 Proben. Diese 20 Colistämme wurden nun — ebenso wie es bei den Stämmen aus den frischen Proben geschehen war — auf ihr Verhalten den 4 Anreicherungsfiltraten (der frischen Wässer) gegenüber geprüft. Nur 4 von den 20 Coli waren sensibel und diese 4 stammten alle aus Probe 2; keines der 10 Coli aus den 3 anderen Proben sprach auf eines der Filtrate an. Die 4 Stämme aus der gestandenen Wasserprobe 2 waren überdies nur gegen je eines der heterologen Anreicherungsfiltrate mäßig sensibel, während sich die überwiegende Mehrzahl der Coli aus der frischen Probe gegen alle 4 Filtrate als hochsensibel erwiesen hatten.

Es waren also nach 14 Tagen die sensiblen Coli bis auf einige wenige aus den Wässern verschwunden, d. h. es wurde durch das Altern der Wässer dieselbe Verschiebung des zahlenmäßigen Verhältnisses zwischen lysosensiblen und lysorefraktären Coli bewirkt, wie wir sie in der Natur bei zunehmender Entfernung vom Orte der Colizufuhr gefunden hatten.

Da — wie wir oben gesehen haben — ein Lysoresistentwerden von ursprünglich lysosensiblen Coli durch bloßen Kontakt derselben mit Bakteriophagen durchaus unwahrscheinlich ist, so könnte es sein, daß die relative Zunahme der Coli, welche auf Bakteriophagen nicht an-

[1]) Sie wurden im Mai bei Schneeschmelze im Gebirge ausgeführt.

sprechen, nicht auf der Ausbildung lysoresistenter Rassen beruht, sondern auf der Anwesenheit von lysorefraktären Coliarten im Wasser, von Coliarten, die ihrer Natur nach so beschaffen sind, daß sie gegen Bakteriophagen unempfindlich sind und außerdem eine größere Widerstandskraft gegen die schädigenden Einflüsse der Außenwelt besitzen wie die lysosensiblen.

Nun kommen in der Natur verschiedene Arten von Coli vor: die einen sind parasitärer Natur und stammen aus dem Darm von Mensch und Tier, die anderen sind Saprophyten und ihre Herkunft ist bis heute nicht ganz sichergestellt; die Zahl der ersteren nimmt in der Außenwelt nach und nach ab, während die letzteren sich unter den Bedingungen der Außenwelt nicht nur zu halten vermögen, sondern sich auch vermehren können.

Der Ausfall des oben angeführten Versuches und einige Beobachtungen der letzten Zeit sprechen nun dafür, daß die *Darmcoli lysosensibel, die saprophytischen coliähnlichen Mikroben dagegen lysorefraktär* sind. Wenn sich das tatsächlich so verhält, dann wäre damit die Verschiebung des zahlenmäßigen Verhältnisses zwischen lysosensiblen und lysorefraktären Coli zuungunsten der ersteren bei zunehmender Entfernung vom Orte der fäkalen Zufuhr oder beim Altern der Wässer erklärt. *Die verschiedene Sensibilität der Coli in einem Wasser würde uns dann ein Mittel an die Hand geben, die für die hygienische Beurteilung eines Wassers wichtige Unterscheidung zwischen Darmcoli und saprophytischen Keimen der Coligruppe zu erleichtern.*

Zusammenfassung.

1. Die bisher durch Einverleibung von Bakteriophagen erzielten immunisatorischen und therapeutischen Effekte sind nicht mit Sicherheit als spezifische Bakteriophagenwirkung zu deuten.

2. Der Ablauf des *d'Herelle*schen Phänomens in der freien Natur ist unwahrscheinlich; experimentelle Untersuchungen sprechen dafür, daß *den Bakteriophagen bei der Selbstreinigung der Wässer keine Rolle zufällt.*

3. In fäkal verunreinigten Wässern scheint sich mit zunehmender Entfernung vom Orte der fäkalen Zufuhr das zahlenmäßige Verhältnis zwischen lysosensiblen und lysorefraktären Coli zuungunsten der ersteren zu verschieben. Dasselbe scheint beim Altern der Wässer in vitro der Fall zu sein.

4. Diese Verschiebung ist höchstwahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß die saprophytischen im Wasser vorkommenden Coliähnlichen Mikroben ihrer Natur nach lysorefraktär, die in der Außenwelt an Zahl rascher abnehmenden Darmcoli dagegen lysosensibel sind.

5. Die Sensibilität gegen Bakteriophagen erlaubt vielleicht eine Unterscheidung zwischen Darmcoli und saprophytischen Keimen der Coligruppe.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Heidelberg. — Direktor:
Geh. Hofrat Prof. Dr. *H. Kossel.*)

Über Lysin und Trypsin.

(Ein Beitrag zur Biologie des Twort-d'Herelleschen Phänomens.)

Von
Dr. **W. Keller.**

Mit Rücksicht auf die Bedeutung, die *Borchardt* der Rolle des Trypsins bei der Entstehung des Twort-d'Herelleschen Phänomens beimißt, ist eine nähere Betrachtung dieser Frage gerechtfertigt. Sollte dem Trypsin in der Tat eine kausale Bedeutung für die fortzüchtbare Lyse zukommen, so wären damit der Erforschung einer ganzen Reihe von Problemen neue Bahnen gewiesen. Der Gedanke, in dem Trypsin ein auslösendes oder wenigstens begünstigendes, wenn nicht überhaupt das lytische Prinzip selbst zu suchen, wurde schon von mehreren Autoren aufgenommen und untersucht (*Pico*, *Bachmann* und *Aquino*, *Pondmann*, *Jötten*, *Seiffert*, *Flu*, *Da Costa Cruz* u. a.). Am eingehendsten haben sich wohl *Borchardt* und *Flu* mit dieser speziellen Frage beschäftigt. Die Befunde sind durchaus widersprechend und zum Teil aus methodischen Gründen nicht zu verwerten (*Combiesco*). Zumeist kamen käufliche Trypsinpräparate zur Verwendung. *Borchardt* selbst ist die Erzeugung von Lysinen durch Pankreaspräparate des Handels nicht gelungen, angeblich weil die Präparate untauglich waren, d. h. keine proteolytischen Fähigkeiten erkennen ließen. Doch ist nicht recht einzusehen, warum trockene Trypsinpräparate, deren proteolytische Funktion nachgewiesen ist, dazu nicht imstande sein sollen, wenn das Trypsin des aktiven Duodenalsaftes fähig ist, Lysine zu erzeugen. Schon diese Überlegung weist darauf hin, daß die Ursache beim Kontakt mit dem lebenden Organismus in etwas anderm zu suchen ist als in einem Körper, dessen, wenn auch nicht ganz eiweißfreie, so doch weitgehend gereinigte und funktionserhaltende Darstellung sehr wohl möglich ist (*Waldschmidt-Leitz*). Dieser Gedanke findet sich wohl auch bestätigt bei den in jüngster Zeit von *Doerr* angestellten interessanten Versuchen mit Hühnerembryonen.

Die Untersuchungen früherer Autoren über die Einwirkung von Trypsin auf Bakterien hatten zu dem Resultat geführt, daß lebende Bakterien weder angegriffen noch in ihrer Vermehrungstätigkeit beeinflußt werden. Nur in abgetötetem Zustande und bei Einhalten ganz bestimmter Vernichtungstemperaturen gelang es Bakterien zu verdauen, und auch dann nur bestimmte und im wesentlichen gramnegative Formen (*Kantorowicz*, *Fermi*, *Berger*, *Bachmann* und *Schreiber*, *Weinkopf*). Doch sind die Versuche hinsichtlich der Erzeugung des d'Herelleschen Phänomens insofern nicht zu verwerten, als das Ausbleiben einer sichtbaren Auflösung durch Verdauung ja keineswegs eine Einwirkung auf die Bakterien ausschließt. Die Forderung *Borchardts*, sich frei zu machen von der vitalistischen Anschauung, daß der lebende Organismus nicht durch tryptische Fermente angegriffen werden könnte, ist also sehr wohl berechtigt, zumal da wir ja auch in der Pyocyanase ein Ferment kennen, das den lebenden Bakterienorganismus angreift (*Doerr*). Und dann stellt die Auflösung lediglich die sichtbare terminale Erscheinung eines abgelaufenen enzymatischen Prozesses dar. Die ungehinderte Vermehrung in Gegenwart von Trypsin müßte wohl erst durch genaue Zählmethoden sichergestellt werden. *Borchardt* glaubt daher auch, daß es sich nicht um eine Verdauung im eigentlichen Sinne handelt, sondern um „die Herausschälung eines tryptischen Fermentes aus dem wachsenden und sich teilenden Bakterienleib", und er stellt anfänglich dieses erst sekundär lösende Prinzip dem Trypsin als „Primum movens" gegenüber. Auf Grund weiterer Versuche erst gelangt er zu der Identifizierung beider Prinzipien. Diese Vorstellung findet weitgehende Analogien in den durch tryptische Verdauung erzeugten caseinogenen Fermenten *Ehrenbergs*. Daß die Auflösung des Bakterienleibes in letzter Instanz nur durch ein tryptisches Ferment, d. h. eine bei neutraler bis alkalischer Reaktion wirkende Protease, stattfinden kann, ist keineswegs sicher. Auch unter Ausschluß einer osmotischen Schädigung können wir uns sehr wohl eine nur auf die Bakterienmembran beschränkte Auflösung vorstellen, womit noch nichts über die Art des Zerfalls des Bakterieninnern gesagt ist. Daß es sich um eine besondere Art des Abbaues handeln muß, geht aus Versuchen *Doerrs* hervor, dem es mit quantitativen Methoden nicht gelungen ist, spezifische Bakterienspaltprodukte in der gelösten Bouillonkultur nachzuweisen. Außerdem aber auch aus den besonderen antigenen und sensibilisierenden Eigenschaften, wie sie zum Teil *d'Herelle* selbst schon festgestellt hat (*Otto* und seine Mitarbeiter).

Im Rahmen dieser kurzen Mitteilung soll uns nur die Frage interessieren, ob dem Pankreastrypsin als solchem auf Grund bisheriger und vorliegender Beobachtungen wirklich eine kausale Bedeutung bei der Entstehung des lytischen Prinzips beizumessen ist. Bejahenden

Falles wäre aber dann zu fordern, daß durch nachgewiesenes Trypsin unter gegebenen Umständen (Reaktionsmedium, lysosensibler Stamm usw. vorausgesetzt) auch immer Lysine zu erzeugen sind. Daß es neben dem Darmsaft auch voll wirksame Trockenpräparate gibt, das zeigen die vorhin schon erwähnten Untersuchungen von *Waldschmidt* und *Leitz*, deren entsprechende Nachweismethoden die Gesamtheit der bekannten tryptischen Abbauprozesse erfaßten. Was darüber hinaus unter sonst gleichen Bedingungen nicht als konstante Wirkung festzustellen ist, können wir nicht ohne weiteres dem Trypsin zuschreiben, zumal da weder der Darmsaft noch die keineswegs enteiweißten Präparate die Anwesenheit eines anderen Fermentes oder Körpers ausschließen (*Combiesco*).

Es erübrigt sich, die Gedankengänge zu wiederholen, die überhaupt zu der Vorstellung eines primär den lytischen Prozeß auslösenden Vorgangs führten. Sie finden sich in übersichtlichster Weise in der letzten Mitteilung von *Doerr* erörtert.

Methodik.

Hinsichtlich der Methodik sei kurz erwähnt, daß die verwendeten Stämme, hauptsächlich ein Shiga-, Flexner- und Colistamm des Untersuchungsamtes (fernerhin mit dem Zeichen U.A. versehen) sowie auch die anderen herangezogenen Stämme der Sammlung (fernerhin mit dem Zeichen S. versehen), auf ihre Lysinfreiheit geprüft waren, und zwar auf dreifache Art: 1. im Bouillonversuch; 2. im Plattenausstrichverfahren, wie es *Pfreimbter*, *Sell* und *Pistorius* angegeben haben; 3. mit der Plattenauftropfmethode nach *Otto*, *Munter* und *Winkler*. Alle Methoden mußten durch mehrere Passagen hindurch völlige Lysinfreiheit ergeben. Zwischen den einzelnen Versuchsperioden wurden gelegentlich immer Stichproben und Wiederholungen vorgenommen. War die Verwendung neuer Stämme notwendig, so wurde in der gleichen Weise verfahren. Dadurch gelang es zweimal spontan lysinogene Stämme zu finden. Weiterhin wurden die in Betracht kommenden Stämme auf ihre Beeinflußbarkeit durch Lysine untersucht. Zur Verfügung standen mir ein Colilysin, das aus Hühnerkot gewonnen war, fernerhin ein Shiga- und Flexnerlysin, die aus Hundekot stammten. Die Stämme des Untersuchungsamtes waren für diese Lysine in hohem Grade lysosensibel.

Bei den Filtrationen kamen Berkefeldkerzen N $12^1/_2$ und $10^1/_6$ zur Verwendung. Auf Grund der Untersuchungen *Gildemeisters* über die Adsorptionsfähigkeit von Kieselgurkerzen wurden noch im Verlauf der Untersuchungen folgende Kontrollen angestellt:

1. ein bekanntes Lysin vom Exponenten $e_L = 9$ wurde in einem Falle nicht filtriert, im anderen durch eine alte, häufig gebrauchte,

ausgeglühte Kerze $10^1/_6$ filtriert. Jeweils 1 ccm beider Lysate wurde im Dilutionsversuch mit dem gleichen Stamm ausgewertet und ergab in beiden Fällen $e_L = 9$. Alle Filtrationen geschahen unter annähernd gleichem Druck.

2. wurde jeweils 1 ccm eines Lysins in zwei Bouillonröhrchen mit je 9 ccm Bouillon gebracht und jedes B.R. mit einer Öse Shiga U.A. beimpft. Nach 24 Stunden bei 37° wurde das erste B.R. durch eine neue ungebrauchte Berkefeldkerze $10^1/_6$, das zweite durch eine neue ungebrauchte Kerze $12^1/_2$ filtriert und jeweils 1 ccm der Filtrate ausgewertet. Beide Filtrate ergaben $e_L = 6$. Bei dem durch die dickere Kerze $10^1/_6$ filtrierten Lysin war nur im letzten B.R. des Dilutionsversuches der zeitliche Verlauf der Lyse insofern ein anderer, als hier die Sekundärtrübung rascher eintrat als beim zweiten Filtrat.

3. wurde in analoger Weise ein bekanntes Lysin $e_L = 7$ unter sonst gleichen Bedingungen durch eine neue und durch eine alte Kerze $12^1/_2$ filtriert und ergab in beiden Fällen $e_L = 7$.

Es wurde dann in der Folge so vorgegangen, daß jeweils paarweise zwei zu vergleichende Lysine entweder nur durch neue oder nur durch gebrauchte gleiche Kerzen unter gleichem Druck (durch Doppelanschluß an eine Wasserstrahlpumpe) filtriert wurden. Die Drucke wurden an einem angeschlossenen Hg-Manometer kontrolliert. Die Kerzen wurden nach dem Gebrauch in Dampf sterilisiert, dann gereinigt und einen Tag über dem Ofen getrocknet. Dann eine halbe Stunde im Heißlufttrockenschrank bei mindestens 160° und eine weitere Stunde bei mindestens 100° belassen. Dann vor dem Gebrauch nochmals im Dampf sterilisiert. Trotz dieser Vorsichtsmaßregeln ist es mir passiert, daß nach häufigem Gebrauch sich offenbar Eiweiße und andere kolloide Substanzen in den kapillaren Spalträumen der Kieselgurmasse festsetzten und dadurch Lysine zurückhielten, die der ganzen Abtötungsprozedur Widerstand geleistet hatten. Ich fand in einer allerdings reichlich gebrauchten Kerze trotz der oben angegebenen Behandlung bei der Filtration von steriler Bouillon und Kochsalzlösung, die zur Kontrolle unternommen wurde, das ganze „Wochenprogramm", das die Kerze passiert hatte, in Gestalt eines polyvalenten Lysins wieder. Ich erwähne das, um erneut auf die große Gefahr beim Gebrauch der Filterkerzen hinzuweisen. Es empfiehlt sich, bei der Reinigung die Kerzen unter Anschluß an eine Handpumpe unter starkem Druck rückläufig mit stark verdünnter Salzsäure und destilliertem Wasser durchzuspülen. Das Ausglühen der Kerzen wurde nach einigen Versuchen unterlassen, da die Kerzen leicht feine Sprünge bekamen und nicht mehr bakteriendicht blieben. Zur Konzentrationsbestimmung der Lysine wurde das Appelmans-Werthemannsche Dilutionsverfahren unter Vermeidung des von *Doerr* be-

schriebenen Pipettenfehlers benutzt. In zweifelhaften Fällen wurde die Plattentropfmethode herangezogen oder aus den B.R. der Dilutionsreihe direkt Plattenausstriche angefertigt. Ich möchte besonders dem Dilutionsverfahren in Verbindung mit der Plattentropfmethode den Vorzug geben.

Zum Nachweis tryptischer Fermente wurde entsprechend dem Groß-Fuldschen Verfahren so vorgegangen, daß eine Reihe von Bouillonröhrchen mit je 9 ccm einer Caseinlösung (5 ccm 2 promill. Caseinlösung in $^{n}/_{100}$-Natronlauge + 3 ccm 0,8 proz. Kochsalzlösung + 1 ccm Phosphatpufferlösung $p_H = 7{,}5$) versetzt wurden. Dann wurde in derselben Weise wie im Dilutionsversuch 1 ccm der zu prüfenden Flüssigkeit in das erste Röhrchen gebracht und von da 1 ccm in das zweite usw., so daß die gleichen Verdünnungen wie im Lysinversuch sich ergaben. In entsprechender Weise wurde dann mittels der abgekürzten Schreibweise durch Angabe des Exponenten das Röhrchen bezeichnet, das eben noch nach Ausfällung mit Essigalkohol keine oder stark verminderte Fällung zeigte. Meist wurde nach 24 Stunden abgelesen. Die Bezeichnung „tryptischer Exponent“ (e_T) = 4 bedeutet demnach, daß in einer Konzentration von $0{,}9 \cdot 10^{-4}$ eben noch die charakteristischen Erscheinungen der Trypsinverdauung nachzuweisen waren. Daß dieses Verfahren natürlich keinen Anspruch auf genauen quantitativen Nachweis machen kann, ist ohne weiteres klar. Ebensowenig wird damit die Gesamtheit tryptischer Abbauprozesse erfaßt. Und wenn etwa der Lysinexponent eines Filtrates dem tryptischen Exponenten gegenübergestellt wird, so sollen damit nicht beide Nachweismethoden — der Lysin- und der Trypsinnachweis — auf eine Stufe gebracht werden. Das ist aus naheliegenden Gründen unmöglich. Es soll damit lediglich gesagt sein, bis zu welchen Verdünnungen innerhalb der Grenzen der eben beschriebenen Methoden noch die für jede Substanz typischen Erscheinungen nachzuweisen waren.

Es ist erforderlich, noch kurz auf die Untersuchungen *Meulis* einzugehen, weil sie eine prinzipielle Rolle spielen. Es fand sich in einigen darüber angestellten Versuchen ebenfalls eine Unabhängigkeit des erreichten Endtiters von der Anfangslysinkonzentration unter Wahrung der von *Meuli* angegebenen Bedingungen. Wenn sich diese scheinbare Regel bei den Untersuchungen am Hundedarmsaft nicht bestätigt findet, so liegt das daran, daß es sich einmal wohl nicht immer um biologisch gleichwertige Lysine innerhalb der Versuchsperiode handelt, dann aber auch die Wachstums- und Milieuverhältnisse in den Nährmedien bei den verschiedenen Darmsaftproben auch verschieden sind. Man müßte sonst erwarten, besonders wenn das Trypsin das auslösende Agens sein soll, daß sich bei Verwendung des gleichen Stammes innerhalb gewisser Grenzen der gleiche Endtiter findet.

Die erforderlichen Operationen am Hunde wurden in freundlichster Weise von Herrn Dr. *Rupp*, Assistent an der Chirurgischen Universitätsklinik, übernommen und durchgeführt. Für seine Bemühungen und die sorgfältige Ausführung bin ich ihm zu großem Dank verpflichtet.

Versuch mit Katze II.

Eine große Katze wurde nach 36stündigem Hungern durch Entbluten getötet. Organentnahme sofort nach der Entblutung, und zwar: 1. Pankreas, 2. Duodenum, 3. ein Teil des unteren mit Kot gefüllten Kolon. Die Organe wurden, so weit es ihrer Natur nach möglich war, steril entnommen und das Pankreas sauber von anhaftendem Fett freipräpariert und gewogen. Alle verwendeten Gefäße, Flüssigkeiten, Quarzsand usw. waren frisch sterilisiert.

Herstellung der Extrakte: das Duodenum wurde mehrfach gründlich in steriler Kochsalzlösung gewaschen und gespült und die Schleimhaut abgekratzt. Dann wurden Pankreas und Duodenalschleimhaut in der üblichen Weise mit Quarzsand fein zerrieben und eine Mischung von Kochsalz- und Phosphatpufferlösung $p_H = 7{,}5$ zugegeben. (Auf 1 g Organ etwa 6 ccm.) Digestion 5 Stunden bei 37°. Aus dem abgebundenen Kolonteil wurde eine Probe Kot entnommen und in Bouillon verrührt. Dann wurde durch Mischung der Extrakte mit Bouillon im Verhältnis 1 : 10 hergestellt:

1. eine Pankreasextraktbouillon $p_H = 7{,}9$,
2. eine Duodenalextraktbouillon $p_H = 7{,}9$,
3. eine Pankreas- + Duodenalextrakt- (3 : 2) Bouillon $p_H = 7{,}9$.

Alle drei Extrakte wurden getrennt filtriert und in Eprouvetten abgefüllt. Die vollkommen sterile Herstellung der Extrakte war nicht möglich. Die Plattenproben ergaben im wesentlichen B. subtilis und Staphylokokken als Verunreinigungskeime.

Im Vorversuch wurden sowohl die nativen als auch die mit Bouillon versetzten Extrakte sofort im Plattentropfverfahren angesetzt, und zwar gegen einen Typhus, Paratyphus B und Flexnerstamm U.A., Colistamm S., Shigastamm S. 4024 und Shigastamm S. 1579. Es zeigte sich keine sichere Wirkung. Der nach der Groß-Fulschen Methode angesetzte Caseinverdauungsversuch mit den einzelnen Extraktbouillons ergab mit Nr. 1 und 2 keine Spur von Wirkung, mit 3 nach der oben angegebenen Schreibweise $e_T = 2$.

Der Lysinversuch wurde in 2 Serien mit dem Shigastamm U.A. angesetzt. Die erste Serie enthielt die Extraktbouillons 1, 2, 3 ohne jede Beimpfung, in der zweiten Serie wurden alle drei mit je zwei Ösen der 10stündigen Shigabouillonkultur beimpft. Beide Serien kamen auf 16 Stunden in den Brutschrank bei 37°.

Die B.R. der ersten Serie blieben klar. B.R. I der zweiten Serie war völlig getrübt, während B.R. II und III klar blieben. Die B.R. der ersten Serie wurden nicht filtriert, die B.R. der zweiten Serie wurden gleichzeitig durch je drei Kerzen $12^1/_2$ bei gleichem Druck filtriert. Dann wurde jeweils 1 ccm der drei Filtrate der zweiten Serie und je 1 ccm der B.R. der ersten Serie im Dilutionsverfahren mit dem Shigastamm U.A. und im Trypsinversuch ausgewertet.

Es ergab sich:

Serie I { B.R. 1 keine lytische, keine tryptische Wirkung,
B.R. 2 $e_L = 1$, keine tryptische Wirkung,
B.R. 3 $e_L = 1$, $e_T = 2$.

Serie II { B.R. 1 keine lytische, keine tryptische Wirkung,
B.R. 2 $e_L = 10$, $e_T =$ keine Wirkung,
B.R. 3 $e_L = 10$, $e_T = 2$.

Die Resultate im Dilutionsversuch sind aus der Tabelle der laufenden Beobachtung nach 24 Stunden herausgegriffen. Die B.R. der Dilutionsreihe wurden nach 48 Stunden eine Stunde bei 56° sterilisiert und im Plattentropfversuch ausgewertet. Sie bestätigten die Resultate und bildeten gleichzeitig den Nachweis, daß es sich um fortzüchtbare Lyse und keine Wachstumshemmung handelte.

Die Auswertung des Filtrates der mit Kot versetzten Bouillon ergab $e_L = 3$, $e_T = 0$. Hier ist zu berücksichtigen, daß die Kotbouillon vor der Filtration mit frischer Bouillon verdünnt werden mußte, da sie sonst das Filter nicht passiert hätte.

Der Versuch wurde unter den gleichen Umständen mit Serie II wiederholt und ergab fast das gleiche Resultat.

Daran anschließend sei ein weiterer Katzenversuch beschrieben.

Katze III. Die Entnahme der Organe und Gewinnung der Extrakte geschah in der nämlichen Weise ebenfalls nach einer Hungerperiode. Ebenso auch die Herstellung der Extraktbouillon wie im Versuch mit Katze II. Nur wurde die Sterilisation durch Filterkerzen jeweils durch 1stündige Erhitzung auf 56° ersetzt. Es erübrigt sich, die Protokolle hier wiederzugeben. Es fand sich weder in irgendeinem Extrakt noch in der mit Kot versetzten Bouillon auch nur die Spur von Lysinen, obwohl alle gebräuchlichen Nachweismethoden zur Anwendung kamen. Es wurde außerdem noch ein Leberextrakt sowie ein durch ein Calciumsalz und durch Essigsäurezusatz aktivierter Pankreasextrakt ebenfalls ohne jedes Resultat bezüglich der lytischen Wirkung ausprobiert. Der Trypsinnachweis gelang noch bei einer 1000fachen Verdünnung des konzentrierten, mit Duodenalextrakt aktivierten Pankreasextraktes. Der Versuch wurde mit den Stämmen Shiga U.A., Flexner U.A. und Coli U.A. vollständig durchgeführt, die Lysosensibilität der Stämme in den im Versuch verwendeten Medien geprüft.

Bei einem weiteren Katzenversuch, bei dem wohl alle Extrakte in der gleichen Weise angesetzt waren, aber durch ein Versehen vorzeitig gemischt wurden, so daß nur aktivierte Pankreasextraktbouillon zur Verwendung kam, zeigte sich ein Lysinexponent von 1 bei einem Trypsinexponenten von 2, d. h. das Trypsin war in 10fach höherer Verdünnung als das Lysin noch nachzuweisen. Durch 1stündige Erhitzung auf 60° verschwanden die Lysine, während Trypsin noch in einer Verdünnung von 1 : 10 nachzuweisen war. Im Kot waren keine Lysine. Das besagt bezüglich der Theorie *Borchardts* über die Abnahme des Lysingehaltes in den unteren Darmabschnitten insofern nichts, als im Verlauf der Darmpassage so viele Adsorptions- und Vernichtungsfaktoren (Säurebildung) in Frage kommen, daß dies keineswegs verwunderlich erscheint. Wäre das nicht der Fall, so müßte trotz geringer Lysinkonzentration nach *Meulis* Untersuchung bei längerem Ansatz von Kot in Bouillon doch innerhalb gewisser Grenzen ungefähr die gleiche Endkonzentration entstehen, wenn nur die nötigen Bedingungen dazu gewahrt werden.

Die Resultate der Katzenversuche sind auch unter Berücksichtigung der möglichen Fehlerquellen insofern eindeutig, als das Auftreten der lytischen Wirkung des Darmsaftes keineswegs konstant ist und vor allem auch nicht an das Vorhandensein von Trypsin als dessen notwendige Folge geknüpft zu sein scheint. Es kann sehr wohl reichlich Trypsin vorhanden sein ohne jede Spur einer lytischen Wirkung (*Flu*).

Wenn also nach Pankreasexstirpation (*Borchardt*) ein Fehlen jeder lytischen Wirkung beobachtet wurde, so braucht das noch keineswegs eine notwendige Folge der Pankreasachylie zu sein. Man wird sagen können, daß eben die Lysinerzeugung ein sehr feines Reagens auf individuelle biologische Eigentümlichkeiten oder auf die funktionellen Fähigkeiten des Pankreassaftes in verschiedenen Lebens- oder Zustandsperioden ist. Um eine derartige Hypothese zu begründen, bedarf es aber noch umfassenderer Versuche. Das post hoc erscheint also keineswegs in jedem Falle gesichert. Und wo es vorhanden war, da ließ sich in dem einen erwähnten Fall einwandfrei nachweisen, daß der Duodenalextrakt in gleichem Maße „lysinerzeugend" wirkte, wie der mit Duodenalextrakt aktivierte Pankreasextrakt. Wenn auch nur einer größeren Anzahl von Versuchen volle Beweiskraft zugesprochen werden kann, so dürfte doch der Schluß gerechtfertigt erscheinen, daß dieser Faktor der biologischen Bedeutung des Trypsins noch keineswegs gesichert zu sein scheint. Diese Mutmaßung bestätigt sich noch durch Beobachtungen, die bei Versuchen mit Hundedarmsaft gemacht wurden.

Ich greife in folgendem aus einer größeren Reihe von Versuchen einige Protokolle heraus, die sich in der untenstehenden Tabelle zusammengestellt finden.

Tabelle.

	Bouillonröhrchen	Lysinexponent	Trypsinexponent	
Nr. 63/64	unbeimpft	θ	2	mit Shiga
	beimpft	8	2	8. II
Nr. 67/68	ukbeimpft	θ	2	mit Shiga
	beimpft	θ	2	12. II
Nr. 74/75	unbeimpft	θ	2	mit Shiga
	beimpft	θ	2	16. II
Nr. 74/76	unbeimpft	3	2	mit Flexner
	beimpft	9	2	16. II.
Nr. 86/87	unbeimpft	5	2	mit Flexner
	beimpft	8	2	20. II
*Nr. 141 42	unbeimpft	θ	1	mit Shiga
	beimpft	9	1	21. III.
*Nr. 142	unbeimpft	—	1	mit Flexner
	beimpft	5	1	21. III.
*Nr. 3/4	unbeimpft	θ	2	mit Shiga
	beimpft	θ	2	26. III.
*Nr. 5/6	unbeimpft	1	2	mit Flexner
	beimpft	9	2	26. III.

Anmerkungen: Die mit * versehenen Nummern wurden nicht durch Kerzenfiltration, sondern durch 1stündige Erhitzung auf 56° entkeimt.

Hund Cäsar: Am 1. II. Anlegen einer Duodenalfistel unterhalb des Pankreasausführungsganges. Glatter Heilungsverlauf. Die Versuche wurden so angesetzt, daß meist nach einer 24stündigen Hungerperiode die Fistel geöffnet und der Darmsaft gewonnen wurde. Nach Reinigung der Fistelkanüle wurde durch die Fistel hindurch auch der Darm mit physiologischer Kochsalzlösung gespült. Kurze Zeit nach der Injektion von $^{n}/_{10}$ Salzsäure durch die rückläufige Kanüle wurde der zähflüssige, meist schwach gallehaltige und stark lackmusalkalische Darmsaft aufgefangen. Nach der Entkeimung durch Filtration wurde der Saft im Verhältnis 1 : 10 mit Bouillon $p_H = 7{,}5 - 7{,}9$ versetzt und kam dann mit der entsprechenden Beimpfung bzw. unbeimpft auf 24 Stunden in den Brutschrank bei 37°. Nach der Bebrütung wurden die einzelnen Röhrchen wieder filtriert und jeweils 1 ccm der Filtrate mit dem homologen Erreger im Dilutionsversuch ausgewertet. Bei den Nummern 141/142, 3/4 II, 5/6 II der Tabelle wurde jede Filtration durch eine einstündige Erhitzung auf 56° ersetzt. Die Trypsinversuche wurden in der analogen Weise unter sterilen Verhältnissen gleichzeitig nach der Filtration bzw. Erhitzung angestellt und ergaben, wie ein Blick auf die Tabelle zeigt, im beimpften und unbeimpften Röhrchen das gleiche Resultat. Bezüglich der Lysinkonzentration gestattet somit das unbeimpfte Röhrchen die Anfangskonzentration in dem mit Darmsaft versetzten Bouillonröhrchen festzustellen; das beimpfte Röhrchen dagegen die Endkonzentration nach Ablauf der Reaktion mit dem entsprechenden Erreger. In allen Fällen wurde der Plattentropfversuch und die Passage herangezogen.

Was sofort in die Augen fällt, ist die wechselnde Wirksamkeit des Darmsaftes. Periodisch schwankend finden sich Shigalysine, und Nr. 67/68 zeigt, daß diese Shigalysine, die noch am 8. II. bei Nr. 63/64 vorhanden waren, spurlos verschwunden sind, um aber später wieder aufzutreten. Konstant scheinen, wenigstens während der beobachteten Zeit, nur Flexnerlysine vorhanden gewesen zu sein. Es wurden zu Anfang leider keine diesbezüglichen Versuche angestellt, weil die Versuchsrichtung unter ganz anderen Gesichtspunkten und mit dem Shigastamm U.A. allein begonnen worden waren. Erst die Fehlschläge machten darauf aufmerksam, daß hier eben keine gleichmäßige Wirkung vorlag. Die Untersuchung mit mehreren anderen Keimen kam aus äußeren Gründen und zum Teil auch aus Mangel an sicher lysinfreien Stämmen nicht zur Ausführung.

Es zeigten sich aber immerhin zwei weitere bemerkenswerte Tatsachen. Bei Nr. 74/76 und Nr. 86/87 finden sich im unbeimpften Röhrchen, in dem das Trypsin also gar keine Gelegenheit hatte, auf den Stamm, mit dem ausgewertet wurde, einzuwirken, noch Lysine in einer Konzentration, in der kein Trypsin mehr nachzuweisen war. Umgekehrt lassen sich in den meisten anderen Fällen im unbeimpften Röhrchen keine Lysine, sehr wohl aber noch Trypsin nachweisen. Nun stellt aber z. B. das 1. B.R. im Dilutionsversuch des unbeimpften Röhrchens weiter nichts dar als eine Wiederholung des beimpften, nur in einer zehnfach größeren Verdünnung. Wenn das Trypsin, das in dem Filtrat des unbeimpften Röhrchens ja noch deutlich nachzuweisen ist, als auslösender Faktor in Frage käme, so müßte eine Auswertung dieses 1. B.R.

im Dilutionsversuch des unbeimpften Röhrchens die gleichen Erscheinungen zeigen wie das Filtrat des beimpften. Denn die Beeinflußbarkeit des Stammes ist ja erwiesen. Das ist aber keineswegs der Fall. Das geht aus den angelegten Passagen und Plattentropfversuchen hervor, besonders in den Fällen, in denen die anfängliche Lysinkonzentration so gering war, daß sie in dem Filtrat des unbeimpften Röhrchens nicht mehr nachgewiesen werden konnte, sondern erst nach der Vermehrung bis zur terminalen Konzentration.

Jedenfalls ist aber schon daraus zu entnehmen, daß die auslösende Ursache nicht in einem Faktor liegen kann, der konstant und fast immer in ungefähr der gleichen Konzentration nachzuweisen ist. Es ist sonst nicht recht einzusehen, warum das Trypsin in einem Falle in der Lage ist, den Shigastamm zur Lysinbildung zu veranlassen, im anderen nicht. Die Frage spontaner Resistenz wurde dadurch ausgeschaltet, daß die im Versuch ungelöst gebliebenen Kulturen mit dem aufbewahrten Shigalysin des gleichen Hundes nachträglich versetzt wurden und Lyse ergaben. Das deutet meines Erachtens darauf hin, daß eben unabhängig vom Trypsin die Teilchen des lytischen Agens in einer gewissen Konzentration im Darm vorhanden sind. Wird ihnen durch einen für sie sensiblen Stamm Vermehrungsgelegenheit gegeben, so läuft die Bakteriophagenreaktion bis zu ihrem spezifischen Terminaltiter ab. Sind so wenig Teilchen vorhanden, daß aus dem unbeimpften Röhrchen keine Lysinpartikel mehr in das 1. B.R. der Dilutionsreihe gelangen, so bleibt hier die Lyse aus, obwohl in ihnen sowie in den noch höheren Verdünnungen sehr wohl noch Trypsin nachzuweisen ist. Sind dagegen etwas mehr Lysinteilchen vorhanden, so daß noch in das 1. oder 2. B.R. der Dilutionsreihe geringe Mengen gelangen, so läuft hier nach entsprechend langer Dauer, wie das *Meuli* für sehr geringe Anfangslysinkonzentrationen beschrieben hat, der Bakteriophagenprozeß ab, unabhängig davon, ob nun in höherer oder geringerer Verdünnung noch Trypsin nachzuweisen ist. Der letztere Fall läßt sich künstlich nicht herbeiführen, da beide Prinzipien, das lytische und das tryptische, durch Erhitzung nicht getrennt werden können, wie das *Borchardt* schon erwähnt hat. Sie leisten ungefähr den gleichen Temperaturen (zwischen 60—70°) Widerstand bzw. werden durch sie vernichtet. Wohl aber zeigt der Erhitzungsversuch etwas anderes.

Es wurden folgende 4 Bouillonröhrchen angesetzt:

1. 9 ccm Bouillon + 1 ccm Darmsaft werden eine halbe Stunde auf 65° erhitzt, dann mit Flexner U.A. beimpft;
2. das gleiche unbeimpft;
3. 9 ccm Bouillon + 1 ccm Darmsaft werden 1 Stunde auf 65° erhitzt, dann mit Flexner U.A. beimpft;
4. das gleiche wie 3. unbeimpft.

Hier zeigt der Dilutionsversuch, daß bei 1. und 3. genau der gleiche Endtiter, nämlich $e_L = 6$, erreicht wird. Nur trat bei 3. der Prozeß etwas langsamer ein und vor allem blieben alle Röhrchen der Dilutionsreihe von 1—7 gleichmäßig ganz schwach getrübt, während sie bei 1 völlig klar wurden. Mit anderen Worten, die Reaktion war quantitativ die gleiche, verlief aber qualitativ verschieden. Wäre eine Schädigung des Trypsins, die sich in geringem Ausmaße im Caseinverdauungsversuch nachweisen ließ, als prozeßauslösendes Agens an dieser Reaktion schuld, so wäre es verständlich, wenn entweder gar keine Veränderung oder ein zeitlich verlängerter Ablauf des Bakteriophagenprozesses eingetreten wäre. Und auch das nur unter der Voraussetzung, daß *Meulis* Gesetz der Unabhängigkeit des terminalen Titers von der Anfangslysinkonzentration richtig ist. Aber diese Art der Hitzeschädigung, wie sie auch von andern Autoren als charakteristisch für Lysine beschrieben worden ist, spricht für einen vom Trypsin gesonderten und in seiner Wirksamkeit und Qualität, nicht aber in seiner Menge geschädigten Körper, wenn man nicht primär und sekundär lytisches Prinzip, wie das *Borchardt* getan hat, ganz mit dem Trypsin identifizieren will. Daß das letztere nicht der Fall ist, ist bereits von *Dörr* besprochen worden und geht auch aus eigenen Versuchen hervor. In der gleichen Weise verlief auch ein Erhitzungsversuch bei dem Darmsaft eines zweiten Hundes.

Erwähnt sei noch, daß andere Versuche, Lysin und Trypsin zu trennen, gescheitert sind. So die Trennung durch elektronegative Adsorbentien und Paralysierung des Trypsins durch ein antitryptisches Serum. Der Versuch mit antitryptischem Serum zeigte jedoch ebenfalls eine Herabsetzung des tryptischen Exponenten von 2 auf 0, aber keine qualitative Beeinflussung der Bakteriophagenreaktion und des erreichten Endtiters.

So scheinen auch diese Beobachtungen gegen das Trypsin als prozeßauslösenden Faktor zu sprechen. Es bliebe nur die Annahme, daß eben in dem Hundedarm Flexner und gelegentlich auch Shigakeime vorhanden waren, und die Lysine bereits im Darm durch die Trypsineinwirkung entstanden sind. Diese Annahme ließ sich durch nichts stützen. Die mehrfach auch aus dem Darmsaft gezüchteten Keime waren meist relativ spärlich und gehörten der Coligruppe an. Die sonstigen Keime, wie B. subtilis und Staphylokokken, sind wohl als nicht zu vermeidende Verunreinigung bei der Entnahme zu betrachten. So bleibt also nur die Annahme eines unabhängig vom Trypsin im Darm vorhandenen lytischen Agens übrig, und auf Grund dieser Annahme sind auch die verschiedenen vermeintlichen Erfolge zu verstehen, die eine Reihe von Autoren mit künstlichen Trypsinpräparaten hatten. Gerade nach den neueren Versuchen von *Marcuse* über die Konservierung von Lysinen

und nach den Erfahrungen, die über die Widerstandsfähigkeit des lytischen Agens gegen Temperaturen und chemische Einflüsse gemacht wurden, erscheint es als durchaus wahrscheinlich, daß es sich um die Lysine handelt, die in den zur Herstellung der Präparate verwendeten Organen bereits vorhanden waren. (Vergleiche die nachher folgenden Versuche mit Handelspräparaten.)

Hinsichtlich der Identität der Wirkungen von „primum movens“ und sekundär bakteriologischem Prinzip möchte ich erwähnen, daß ich mit der Groß-Fuldschen Methode zahlreiche Versuche angestellt habe, um in lysathaltigen Medien tryptische Fermente nachzuweisen. Ich habe jedesmal parallel zu den Dilutionsversuchen auf Lysine in der analogen Weise auch den Trypsinnachweis zu führen gesucht. Mit durch Lysine vollkommen sterilisierten älteren und jüngeren Bouillonkulturen verschiedener Art wurde der Caseinverdauungsversuch angestellt. Es ist nie gelungen, tryptische Fermente nachzuweisen. Auch wenn die Methode des Trypsinnachweises zu wünschen übrig läßt, so müssen doch Differenzen im Nachweis beider Körper, wenn diese identisch sein sollen, Verdacht erregen, zumal wenn diese Unterschiede so groß sind, daß das Trypsin z. B. in einer Verdünnung von 1 : 100 eben noch nachzuweisen ist, während das Lysin noch in einer Verdünnung von 1 : 1 000 000 000 bis zur völligen Sterilität löst. Andererseits findet sich bei einem Katzenversuch im aktivierten Pankreassaft beispielsweise der Trypsinexponent 2, der Lysinexponent 0. Oder während des gleichen Katzenversuches wurde im unerhitzten Darmsaft der Trypsinexponent 3, der Lysinexponent 1 gefunden, während nach einer Stunde Erhitzung auf 60° sich der Trypsinexponent 4, dagegen keine Lysine nachweisen ließen. Das gleiche Verhalten findet sich bei einer ganzen Reihe von Versuchen, die unter den verschiedensten Gesichtspunkten angestellt wurden. Die Lysinbeeinflußbarkeit des Stammes ist in dem letzterwähnten Versuche durch das biologisch gleiche Prinzip nachgewiesen. Um sich dieses Verhalten zu erklären, müßte man also schon zur Theorie einer biologisch verschiedenwertigen lytisch wirkenden Komponente des Trypsins greifen, die wir dann eben nur im Lysinversuch nachweisen könnten, für die aber z. B. die Caseinverdauungsmethode keinerlei Analogien bietet. Dann können wir aber kaum von einer Identität beider Prinzipien reden. Eine Vermehrung des Trypsingehaltes zu Ende des Versuchs gegenüber dem Anfang war ebenfalls nie nachzuweisen. Diese kurzen Überlegungen sprechen neben einem gewichtigen Einwand *Dörrs* gegen das Trypsin als lysinauslösende Ursache. Dieser letztgenannte Autor macht nämlich geltend, daß die aus dem Darminhalt gewonnenen Stoffe zwar nicht im eigentlichen Sinne spezifisch sind, daß sich aber die verschiedenen Proben doch sehr stark durch ihre

Antigenfunktionen unterscheiden und durch die Art der Bakterien, auf die sie zu wirken vermögen.

Zur Vervollständigung der vorhin angeführten Tierversuche sei noch erwähnt, daß in analoger Weise wie mit Katze II ein Versuch mit einem Kaninchen durchgeführt wurde. In keinem der hergestellten Extrakte ließen sich trotz der Anwendung aller schon früher beschriebenen Methoden Lysine nachweisen. Ebensowenig in dem zu gleicher Zeit aus dem Dickdarm entnommenen Kot des Tieres. Der Trypsinnachweis im aktiven Pankreassaft gelang noch einwandfrei in einer Verdünnung von 1 : 1000.

Versuche mit Handelspräparaten.

Zu den folgenden Versuchen standen mir drei Präparate zur Verfügung: 1. Pancreatinum absolutum, 2. Pancreatinum purum in glycerino solutum, 3. Papayotin. Sämtliche Präparate sind mir in liebenswürdiger Weise von der Firma Merck in Darmstadt zur Verfügung gestellt worden.

Versuche mit Pancreatinum in glycerino solutum. Es wurde zum Teil entsprechend den Angaben früherer Autoren in dreifacher Weise vorgegangen.

1. Die Oberfläche von Schrägagarröhrchen wurde mit dem sterilen Präparat bestrichen und dann mit den zu prüfenden Stämmen beimpft. In einem zweiten Teil des angesetzten Versuches wurde der Agar zuerst beimpft und dann das Präparat aufgetropft. Nach 24—48 Stunden Aufenthalt im Brutschrank bei 37° wurden die dichtbewachsenen Agaroberflächen mit steriler Bouillon abgeschwemmt und filtriert.

2. Von 12stündigen Kulturen der verwendeten Stämme wurden in 0,8 proz. Kochsalzlösung, der 1 ccm einer Phosphatpufferlösung $p_H = 7{,}4$ zugesetzt war, dichte Emulsion hergestellt und mit jeweils 1 ccm des Glycerintrypsinpräparates versetzt. Nach 24—48 Stunden bei 37° wiederum Filtration.

3. Gutbewachsene 12stündige Bouillonkulturen der verwendeten Stämme wurden bei verschiedenen Temperaturen (1 Std. bei 56°, 1 Std. bei 100°) im Wasserbad abgetötet und dann mit 0,2 des Glycerintrypsinpräparates versetzt. Dann wiederum Brutschrankaufenthalt von 24 Std. bei 37°. Dann Filtration.

Verwendet wurden Colistamm U.A., Shigastamm U.A., Colistamm S. 0,1 des Glycerintrypsinpräparates verdauten in 30 Minuten 2 ccm einer 2 promill. Caseinlösung bei 37° und einer p_H von 7,4. Die Lysosensibilität wurde durch Einwirkenlassen eines Hühnerkotfiltrates auf die obigen Stämme festgestellt. Die bei 110° abgetöteten Bakterienkulturen waren durch das Trypsin vollständig verdaut. Die Prüfung auf Lysine geschah nach den zu Anfang angegebenen Methoden und verlief in jedem Falle negativ. Ebenso auch die mehrfach angestellten Wiederholungen der Versuche.

Versuche mit Pancreatinum absolutum Merck.

Die Versuche wurden mit 2 verschiedenen Sendungen des genannten Präparates angestellt. Bei der einen Sendung verliefen alle Untersuchungen hinsichtlich der Erzeugung von Lysinen negativ, obwohl sehr starke tryptische Wirkung vorhanden war.

Aus den Versuchen mit der anderen Sendung seien einige Protokolle mitgeteilt:

Versuch vom 4. II.: B.R. 1. 9 ccm Bouillon + 0,2 Pancreatinum absolutum + 3 Ösen einer 12stündigen Shiga-U.A.-Kultur. B.R. 2. 9 ccm einer 48stündigen

Shiga-U.A.-Kultur 1 Std. auf 60° erhitzt + 0,1 Pancreatinum absolutum. B.R. 3. 9 ccm Bouillon + 0,1 Pancreatinum absolutum unbeimpft.

Nach 24 Std. Brutschrankaufenthalt bei 37°, Filtration, Auswertung im Dilutionsversuch. Im Filtrat des ersten Röhrchens findet sich $e_L = 5$. Im Filtrat des 2. und 3. Röhrchens waren keine Lysine nachzuweisen. In sämtlichen 3 Filtraten betrug $e_T = 2$.

Eine Wiederholung des Versuchs verlief ebenso. In der Folge wurde so vorgegangen, daß einmal 0,2 g des Präparates in Bouillon gebracht und gut durchgeschüttelt wurden. Diese Bouillon wurde dann filtriert, das Filtrat in 2 Hälften geteilt und jeweils mit frischer Bouillon versetzt. Das eine Bouillonröhrchen wurde mit Shiga-U.A. beimpft, das andere blieb unbeimpft. In keinem der beiden Röhrchen waren Lysine nachzuweisen; in beiden Röhrchen betrug $e_T = 2$. Eine Wiederholung des Versuchs verlief in gleicher Weise.

Das nächste Mal wurden wiederum 0,2 g des Präparates in Bouillon gebracht gut durchgeschüttelt und das Röhrchen 5 Stunden in den Brutschrank bei 37° gestellt. Dann wurde filtriert, das Filtrat in 2 Hälften geteilt, wovon die eine mit Shiga U.A. beimpft wurde, die andere unbeimpft blieb. Nach 24 Std. bei 37° Filtration und Auswertung der Filtrate im Dilutionsverbrauch. Es fand sich:

im Filtrat des beimpften B.R. $e_L = 8$. Im Filtrat des unbeimpften B.R. $e_L = 0$. In beiden Filtraten betrug $e_T = 2$.

Des weiteren wurden bei einem derartigen Versuch aus der mit dem Pankreatinpräparat versetzten Bouillon nach 5stündigem Aufenthalt im Blutschrank bei 37° Plattenausstriche angelegt und sämtliche Verunreinigungskeime herausgezüchtet. Es fanden sich im wesentlichen B. subtilis, Coli und Staphylokokken. Dann wurden Mischkulturen sämtlicher Keime mit Shiga U.A. angelegt und nach mehrtägigem Verweilen im Brutschrank auf Lysinbildung untersucht. In keinem Falle waren Lysine zu beobachten.

Leider stand mir von dieser Sendung sehr wenig Material zur Verfügung, und die Versuche mit einer sofort erbetenen neuen Sendung verliefen wieder negativ, trotzdem in allen Präparaten annähernd die gleichen tryptischen Fähigkeiten nachzuweisen waren.

Die Versuche wurden aus äußeren Gründen abgebrochen, doch scheint m.E. mit Sicherheit daraus hervorzugehen, daß die Lysinhaltigkeit der Präparate unabhängig ist von ihrem Gehalt an tryptischen Fermenten. Es erweckt vielmehr den Eindruck, als ob es sich bei den künstlichen Präparaten um eine Koexistenz des lytischen Agens mit dem tryptischen Ferment handelt. Das geht einmal aus der ungleichen Wirkung verschiedener Sendungen bezüglich ihrer lytischen Fähigkeiten hervor bei einer nahezu konstanten tryptischen Kraft. Dann aber auch aus dem letzterwähnten Versuche, bei dem auch das unbeimpfte Röhrchen einen Lysinexponenten von 0 erreichte gegenüber einem Trypsinexponenten des gleichen Filtrates von 2. Wenn das Trypsin tatsächlich imstande wäre, Lysine zu erzeugen, warum verliert es diese Fähigkeit plötzlich in einer nächsthöheren Verdünnung. Eine Verdünnung, in der es in anderen Versuchen, wo Lysine nachzuweisen waren, imstande gewesen sein soll, diese zu erzeugen. Auch das Resultat der sofort filtrierten Aufschwemmung gegenüber der 5 Stunden bei

37° digerierten spricht gegen das Trypsin. Denn die tryptischen Fermente waren sofort und fast in voller Stärke durch das Filter gegangen ohne lysinerzeugend zu wirken. Erst die längere Digestion, die zu einem Freiwerden der Lysine führte, in Verbindung mit den bereits in Vermehrung befindlichen Verunreinigungskeimen, ergab eine Lysinkonzentration, die beim unbeimpften Röhrchen gerade noch nachzuweisen war und im beimpften Röhrchen den Exponenten 8 erreichte.

So bestätigen auch diese Resultate die anläßlich des Hundeversuchs ausgesprochene Annahme, daß es sich um eine „Verunreinigung" der Präparate mit dem lytischen Agens handelt. Daß die Herstellung und Konservierung der Handelspräparate diese Art der Verunreinigung nicht ausschließt, dafür sprechen die zahlreichen Beobachtungen über die Widerstandsfähigkeit gegen die Hitze und gegen Chemikalien und die bereits erwähnten Untersuchungen von *Marcuse*. Auch hierüber angestellte Erhebungen bei der Fabrik bestätigten das.

Zusammenfassung.

1. Es wird durch Untersuchungen am Duodenalextrakt und Pankreasextrakt einer Katze nachgewiesen, daß die scheinbar durch den aktivierten Pankreasextrakt erzeugten Lysine bereits im Duodenalextrakt allein vorhanden waren.
2. Bei einem weiteren Katzenversuch gelingt es nicht, trotz nachgewiesener starker tryptischer Fähigkeit des aktivierten Pankreassaftes und unter Innehaltung aller dazu notwendigen Bedingungen, Lysine zu erzeugen.
3. In dem Darmsaft eines durch längere Zeit hindurch beobachteten Duodenalfistelhundes findet sich eine Unabhängigkeit im Verhalten der Lysine und des Trypsins, die eine ursächliche Beziehung beider Körper zueinander nicht möglich erscheinen läßt.
4. Sekundär erzeugtes Lysin und Trypsin sind nicht identisch.
5. Die bei einzelnen Handelspräparaten auftretende Lysinbildung beruht wahrscheinlich auf einer „Verunreinigung" mit dem lytischen Agens.

Literaturverzeichnis.

Dörr, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 30 u. 31; 1923, Nr. 20. Schweizer med. Wochenschr. 1923, Nr. 44; 1922, Nr. 31. — Die Mitteilungen I—V aus dem Hygienischen-Institut in Basel (*Dörr*). — *Werthemann*, Arch. f. Hyg. 1923, Nr. 91. — *Meuli*, Arch. f. Hyg. 99. 1923.— *Borchardt*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie 1923, 37, 1/2; Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 17. — *Jötten*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 44. — *Olsen* und *Yasaki*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 41. — *Seiffert*,

Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie 1923, 38, 3/4. — *Bachmann* u. *Aquino*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1922, Nr. 86. — *Combiesco*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1922, Nr. 87. — *Pico*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1923, Nr. 89. — *Flu*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1923, Nr. 89. — *Da Costa*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1923, Nr. 89. — *Kuttner*, Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 1921, Nr. 18. — *Gildemeister* u. *Herzberg*, C. f. B. 1924, Nr. 91. — *Marcuse*, Zeitschr. f. Hyg. 1924, Nr. 101. — *Reichert*, C. f. B. 1923, Nr. 91. — *Wassermann* u. *Ficker*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 23. — *Nakamura*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie 1923, Nr. 38. — *Ehrenberg*, Biochem. Zeitschr. 1922, Nr. 128. — *Waldschmidt-Seitz*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie **132**. 1924.

(Aus der Seuchenabteilung des Instituts „Robert Koch". — Abteilungsleiter: Prof. Dr. *Schnabel.*)

Brillantgrün, seine elektiv-bactericide Wirkung und seine Verwendung zur Typhus- und Paratyphusdiagnose.

Von

Dr. **H. Killian,**

Assistent am Institut.

Mit 3 Textabbildungen.

Bekanntlich ist Malachitgrün zuerst von *Löffler* zur Herstellung elektiver Nährböden empfohlen und seitdem zur Anreicherung der Typhus- und Paratyphuserreger vielfach benutzt worden, und zwar nach den zahlreichen Verfahren von *Löffler* selbst, von *Lentz-Tietz*, *Kindborg*, *Padlewsky* und manchen anderen, teilweise allein, teilweise in Kombination mit weiteren Anilinfarben, z. B. Chinagrün, Rheinblau usw. Auch das Chinagrün, ein dem Malachitgrün analog gebautes Salz, fand nach den Angaben von *Bitter* und *Werbitzki* Anwendung. Erst in neuerer Zeit wurde *Brillantgrün* durch *Leuchs* und vor allem durch *Conradi* (Brillantgrün-Pikrinsäureplatte) bekannt, verdrängte aber in Deutschland nur zum geringsten Teil das Malachitgrün trotz seiner großen Vorzüge und trotz der guten Resultate, welche Nachprüfungen und Vergleichsuntersuchungen dieser Platte ergeben hatten. In Amerika wurde dieser Farbstoff besonders von *Amoss*, *Torrey* und *Krumwiede*, ferner von *Browning*, *Teague*, *Robinson* und ihren Mitarbeitern studiert und praktisch verwendet, teils zur Diagnose an Typhus oder Paratyphus erkrankter Menschen, teils zum Nachweis von Mäusetyphusbacillen aus den Fäkalien künstlich infizierter Tiere (*Amoss*). Die Farbe wurde dabei größtenteils zu flüssigen Nährmedien zugesetzt. Am ausführlichsten hat *Torrey* Brillantgrün auf seine elektiv-bactericide Wirkung hin untersucht und seine große Überlegenheit über das Malachitgrün zahlenmäßig feststellen können. Die günstigen Urteile über die Verwendung des Brillantgrün vor allem zur Anreicherung des *Typhus*-bacillus (*Browning*, *Robinson*, *Rettger*) bei Colihemmung gaben mir Veranlassung, diesen Farbstoff erneut einer eingehenden Prüfung zu unterziehen.

Das praktisch mit Anilinfarben zu erzielende Ergebnis ist stets schwankend, weil es von zwei sich dauernd ändernden Komponenten

abhängt, nämlich gewissen Veränderungen des Farbstoffes infolge einer Veränderung des Nährmediums durch die darin sich entwickelnden Bakterien, ferner der wechselnden Empfindlichkeit derjenigen Bakterien, welche man erhalten, und derjenigen, welche man ausschalten will. Diese von vielen Beobachtern festgestellte Variabilität der Keime (*Eisenberg*, *Fürth*, *Kathe* und *Blasius*, *Doebbert*, *Klinger*, *Novak*, *Grimm*, *Krumwiede*, *Werbitzki* und viele andere) ist nicht nur eine jeweilige Eigenart des betreffenden Stammes, sondern hängt auch von dem Zustand ab, in dem er sich während der Untersuchung befindet.

Brillantgrün ist die Tetraäthylverbindung des Triphenylmethans, und zwar ein Sulfat. Es ist das elektiv wirksamste unter den bekanntgewordenen Salzen.

Ein Vergleich der Strukturformeln der verschiedenen grünen Farbstoffe (s. auch *Krumwiede*) läßt eine Zunahme der Wirkung mit steigenden Kohlenwasserstoffresten erkennen und daher eine gewisse Hoffnung offen, daß Verbindungen mit höheren Radikalen als dem Äthyl für unsere Zwecke besonders zur Anreicherung der *Tpyhus*bacillen vielleicht noch brauchbarer sind. Bisher konnte ich nur eine analoge Benzyläthylverbindung, das Säuregrün von Höchst, untersuchen und fand es bis zu Konzentrationen von 1 : 100 herab gegen die Typhus-Coli-Gruppe völlig, gegen grampositive Kokken fast völlig unwirksam. Dieses überraschende Ergebnis darf vielleicht auf die entgiftenden Einflüsse von drei Sulfosäureresten (*Eisenberg*) im Molekül bzw. den Seitenketten dieses Körpers zurückgeführt werden.

Das Anion des Farbmoleküls scheint für die serologische Wirkung von Bedeutung zu sein. Malachitgrün schädigt bekanntlich als Chlorid und Chlorzinkdoppelsalz, nicht aber als Oxalat (*Vial*) die Agglutination. Auch Brillantgrün, das Sulfat, schädigt sie nicht nach übereinstimmender Beobachtung (*Schröder*, *Kutscher*, *Conradi*, *Torrey* u. a.), ein Hauptvorteil dieser Farbe.

Ich habe mich in den folgenden Untersuchungen auf die Verwendung von Brillantgrün Krystall extra rein Höchst als Zusatz zu gewöhnlicher Rinderbouillon beschränkt. Auf Grund der Darlegungen von *Michaelis* über das verschiedene Eindringungsvermögen von Farbstoffen und Alkaloiden in Bakterienleiber unter dem Einfluß verschiedener Alkalität kam die Untersuchung in der Hauptsache auf eine Prüfung der elektiven Wirkung des genannten Farbstoffs bei verschiedenen Wasserstoffionenkonzentrationen hinaus. Zur Messung der p_H-Zahl der verwendeten Nährmedien bediente ich mich ausschließlich seiner colorimetrischen Bestimmungsmethode.

Über das Wachstum von Reinkulturen und Kulturgemischen in Brillantgrünnährböden von verschiedener Alkalescenz.

Zunächst war es notwendig, für die Verwendung von Brillantgrünbouillon eine Gesetzmäßigkeit in der gegenseitigen Abhängigkeit von der Konzentration des Farbstoffes und der p_H-Zahl zu finden. In vielen Reihen wurden diese Versuche nach folgender Anordnung durchgeführt.

Sieben verschiedene Kolben mit möglichst natursaurer Rinderbouillon wurden auf p_H-Stufen von 0,5 zu 0,5 Graden zwischen 5,5 und 8,5 eingestellt (mit Soda

oder Salzsäurelösung) und nach der Sterilisation (welche die p_H-Zahl um weniges beeinflußt) nachgeprüft. Eine nochmalige Korrektur ist nicht empfehlenswert, es ist besser darauf zu verzichten, eine ganz bestimmte p_H-Zahl erreichen zu wollen und sich mit der genauen Kenntnis der p_H-Zahl nach der Sterilisierung zu begnügen. Von diesen Bouillonmengen wurde je ein Satz Röhrchen mit 3 oder 5 ccm beschickt, und zwar so, daß außer der Kontrolle der betreffenden p_H-Reihe, die Farbkonzentration jeweils gemeinschaftlich hergestellt und dann erst verteilt wurde. Dies hatte den Vorteil, Fehlerquellen durch wiederholten Ausfall an ein und derselben Stelle sofort erkennen zu können. Die Konzentrationen des Farbstoffs wurden zwischen 1 : 10 000 und 1 : 200 000 gewählt. In jedes der einzelnen Röhrchen, 49 im ganzen für je einen Stamm, einschließlich 7 Kontrollen, wurde 1 Tropfen einer 24stündigen Bouillonkultur (von 7,0 p_H) aus einer Capillare eingesät. Nach dem Zusatz der Farbe stellt sich diese langsam auf die neuen Verhältnisse ein. Je nach Verdünnung und p_H-Zahl erhält man schließlich eine aufs feinste abgestufte Skala der Farbnuancen. Nach längerer Zeit macht sich dann deutlich ein Wendepunkt bei 7,0 p_H bemerkbar. Ich habe stets bei allen Versuchen die frisch angesetzte Lösung verwendet. Entfärbung und Wachstum nach der Einsaat gehen gewöhnlich streng parallel, die Colihemmung reicht bei frisch angesetzten Lösungen über den Neutralpunkt bis etwa 7,5 hinaus. Bei Verwendung von Reinkulturen und ohne Luftabschluß läßt sich bei einiger Übung am Grade der Reduktion die Erregerart erkennen. Paratyphus B reduziert weitaus am stärksten, so daß nach 24 Stunden Bebrütung die Röhrchen gewöhnlich farblos sind, Typhusbacillen dagegen bedeutend geringer, ebenso Bact. coli. Paratyphus A nimmt eine Mittelstellung ein. Je zwei Ösen wurden aus den bebrüteten Röhrchen auf eine Drigalski-Platte ausgestrichen. Dieses Verfahren genügte, um die Hemmung und die Wachstumsgrenzen feststellen zu können. Feinere Verfahren, wie Auszählung der Keime, habe ich absichtlich unterlassen, um die Versuchsbedingungen möglichst den praktischen Verhältnissen anzupassen.

Die Resultate zweier ausgewählter typischer Versuche dieser Art — im ganzen wurden etwa 20 ausgeführt — sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben.

Tabelle I.

Zwei Serienversuche zur Feststellung der Wachstumsgrenzen des Bact. coli Nr. 646 und des Ty-Stammes I *(Widal)* (letzterer von außergewöhnlicher Resistenz) bei Variation der p_H-Zahl und der Farbstoffkonzentration. Wachstum auf Drigalski-Platten in Anzahl Kolonien ausgedrückt.

Serienversuch mit Brillantgrün Bll. *Bact. coli 646.*

Farbkonzent.	1:10000	1:20000	1:50000	1:100000	1:150000	1:200000	Kontrolle ohne Bgr.
5,5 p_H	20	50	1000	1000	∞	∞	∞
6,0 p_H	20	20	200	∞	∞	∞	∞
6,5 p_H	20	20	50	50	100	∞	∞
7,0 p_H	100	100	200	200	1000	∞	∞
7,5 p_H	100	1000	∞	∞	∞	∞	∞
8,0 p_H	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
8,5 p_H	200	200	500	500	1000	1000	1000

desgl. Serienversuch mit Brillantgrün Bll. *Ty. I (Widal)* (selten resistent).

Farbkonzent.	1:10000	1:20000	1:50000	1:100000	1:150000	1:200000	Kontrolle ohne Bgr.
5,5 p_H	100	100	1000	∞	∞	∞	∞
6,0 p_H	100	100	∞	∞	∞	∞	∞
6,5 p_H	100	∞	∞	∞	∞	∞	∞
7,0 p_H	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
7,5 p_H	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
8,0 p_H	2000	∞	∞	∞	∞	∞	∞
8,5 p_H	1000	1000	1000	∞	∞	∞	∞

Wie man aus der Untersuchung des Bact. coli 646 ersehen kann, macht sich der Fortfall hemmender Wirkung des Brillantgrün bei 7,5 p_H noch nicht in vollem Maße bemerkbar, weil der Verlust erst allmählich geschieht und die Bouillon kurze Zeit nach der Herstellung verwendet wurde. Dieser Stamm zeigte wie viele andere (siehe die folgende Kurve) eine merkwürdige Resistenzzone bei 6,0 p_H. Offenbar ist der Farbstoff im Raume 6,0—7,5 p_H bezüglich der Colihemmung allein in geeignetem Zustand. Bei 8,5 p_H macht sich der ungünstige Ionisationsgrad geltend.

Derselbe Versuch mit dem Ty-Stamm *(Widal)* I zeigt eine gleichmäßige Verlaufskurve der Resistenz, welche hier außergewöhnlich hoch ist.

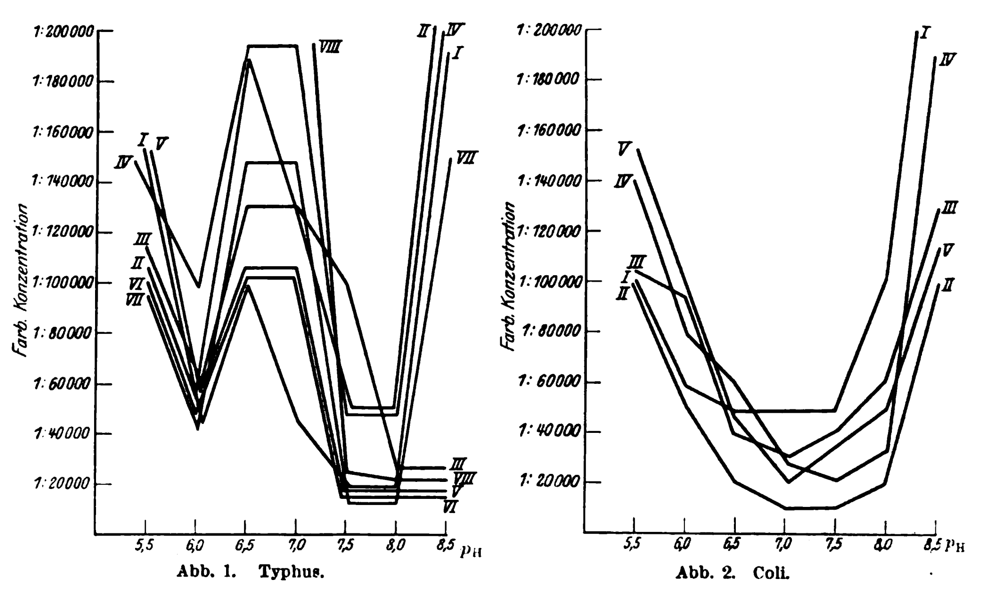


Abb. 1. Typhus. Abb. 2. Coli.

Aus den Versuchsreihen wurden graphische Kurven dargestellt, welche die Beziehung zwischen p_H-Zahl und Farbkonzentration für den jeweiligen Stamm erkennen lassen. Die Räume außerhalb der Kurven

geben eine Zone an, in welcher Hemmung oder totaler Ausfall des Wachstums zu erwarten ist. Die beiden Ty- und Colikurven zeigen nun das Verhalten von 5 bzw. 8 Stämmen und geben ein Bild der Variationsbreite dieser Erreger. Leider fehlt in der Ty-Tabelle ein hochempfindlicher Ty-Stamm.

Wie ersichtlich ist, zeigen im Gegensatz zu allen anderen Keimen reichlich viele Colistämme die erwähnte Resistenzzone bei 6,0 p_H, was von praktischer Bedeutung ist, weil eine Säuerung des Nährmediums dementsprechend einen ungewünschten Zustand schaffen kann.

Die Kurve 3 ist aus allen Resultaten zusammengestellt und enthält den Durchschnittsverlauf der Resistenzkurven für Typhus, Paratyphus A und B, ferner Coli. Weitaus am günstigsten verhielt sich Paratyphus B, welcher, wie wir wissen, tatsächlich eine Vermehrungsbegünstigung (*Torrey*) durch Brillantgrün erfährt und nur bei einer Konzentration von 1 : 5000 und einer p_H-Zahl von 5,5 eine bemerkbare geringe Hemmung zeigt. Etwas empfindlicher ist Paratyphus A. In seiner Kurve ist eine schädigende Wirkung schon bei einer Konzentration von 1:40000 und der p_H-Zahl 6,0 zu bemerken. Aus dieser Kurve läßt sich damit ohne weiteres ablesen, bei welcher Farbkonzentration und bei welcher p_H-Zahl man am besten arbeitet. Dabei ist es stets gut, sich nicht zu sehr an Grenzwerte zu halten. Die Typhuszone erreicht im allgemeinen bei 7,0 p_H eine Konzentration von 1 : 20 000 und 1 : 50 000. Vereinzelte Stämme sind aber bedeutend empfindlicher, besonders, wenn sie sich in geschädigtem Zustand befinden. In der Gegend von 6,5 p_H liegt die Zone bei 1 : 50 000 und von 6,0 p_H bei 1 : 80 000. In dieser Zone wird Bact. coli noch durch 1 : 100 000 Brillantgrünbouillon stark gehemmt. *Dies ist der gesuchte Raum für die Diagnose der Typhus- und Paratyphusbacillen.* Der für das Brillantgrünverfahren zu wählende mittlere Ionisationsgrad von etwa 6,7—6,9 p_H ist also ein anderer, wie er im allgemeinen für das optimale Wachstum der Typhuserreger angegeben wird. Auch *Conradi*, *Torrey* und andere halten die saure

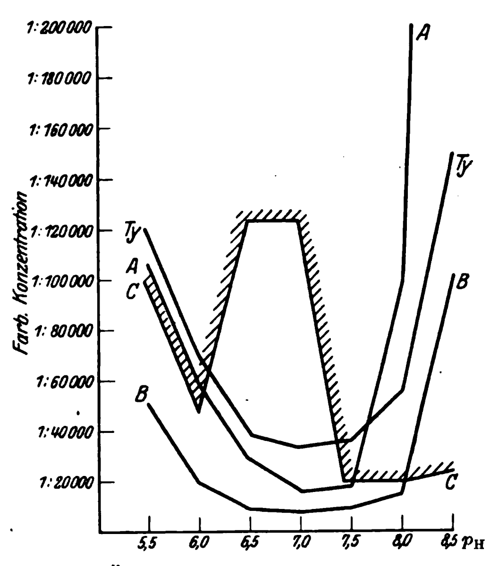


Abb. 3. Übersicht über das durchschnittliche Verhalten von Typhus, Paratyphus A und B und Coli.

Reaktion des Nährmediums für erforderlich. Es wäre besser, man hätte einen alkalibeständigen Farbstoff. In der Praxis muß man bei Verwendung schwach alkalischer Bouillon eine längere Pause zwischen Bereitung und Beimpfung der Brillantgrünbouillon möglichst vermeiden und damit rechnen, daß mit der Zeit die elektive Wirkung völlig verschwindet und das Bact. coli überwuchert; daher hat auch eine lange Beobachtung derartiger Röhrchen keinen Zweck.

Mit der Konzentration des Farbstoffes kann man je nach der Suche auf einen bestimmten Erreger herauf- oder herabgehen. Will man auf die ganze Gruppe Typhus und Paratyphus fahnden, so empfiehlt es sich, eine Durchschnittskonzentration von etwa 1 : 100 000 zu verwenden, besser jedoch zwei, etwa eine von 1 : 60 000 und eine von 1 : 120 000. Für Paratyphus B allein hat man es praktisch vollkommen in der Hand, das Bact. coli zum Verschwinden zu bringen durch Verwendung einer Konzentration von 1 : 10 000 bis 1 : 20 000. Dieses gilt auch sinngemäß für den Paratyphus A (1 : 40 000).

Es ist empfehlenswert, die Brillantgrünbouillon nicht auf den Neutralpunkt, sondern auf etwa 6,7—6,9 p_H einzustellen. Ein gewisser Spielraum bis zur Neutralitätsgrenze ist notwendig, um das Unwirksamwerden der Farbe möglichst zu verhindern. Tritt eine Säuerung ein, dann können sich die Verhältnisse ebenfalls zuungunsten verschieben, weil man sich einer Zone nähert, welche das Coliwachstum wieder begünstigt.

Die vorigen Versuche mußten alle mit Reinkulturen vorgenommen werden. Eine Nachprüfung der Resultate mit künstlichen Gemischen von Typhus und Paratyphus und einigen Stämmen des Bact. coli in verschiedenen Mengenverhältnissen war wünschenswert, weil die gesuchten Erreger dabei weiteren Einflüssen unterworfen sind. Zuvor geschah eine Prüfung der Wachstumsverhältnisse von künstlichen Gemischen ohne Farbzusatz nach der allgemein üblichen Technik. 24stündige Bouillonkulturen (Ty, Paraty und Coli gezüchtet in 7,0—7,3 p_H) wurden in Mengenverhältnissen von 10:1 bis 1:100000 gut gemischt und dann je ein Tropfen in 5 ccm der auf verschiedene p_H-Zahl eingestellten gewöhnlichen Rinderbouillon eingesät; nach 24stündiger Bebrütung wurden die Röhrchen gleichmäßig durchgeschüttelt und je zwei Ösen auf eine Drigalski-Platte ausgespatelt, so daß eine für die Diagnose günstige und nicht zu dicht bewachsene Platte entstand. Als Kontrollen wurden die normalen Stämme sowie die Gemische ausgesät.

Die Ausbeute an Typhus- und Paratyphuskolonien war stets erstaunlich schlecht. Bact. coli wuchs in allen Röhrchen und Kontrollen, außer in der Gegend 5,0 p_H, in üppigster Weise.

Typhus 3398 mit Coli 177 im Verhältnis 1 : 10 000 gemischt, war zwischen 8,1 und 6,3 p_H makroskopisch nur mit zwei Kolonien nachweisbar, bei 1 : 100 000

fand ich nur im Raume 7,0 bis 7,6 je eine Typhuskolonie. Paratyphus A I setzte sich gegen den Colistamm 644 etwas besser durch, zwischen 7,3 und 6,0 p_H fand ich bei dem Mengenverhältnis 1 : 100 000 noch 3 bis 5 Para-A-Kolonien. Paratyphus B 937 setzte sich gegen den Colistamm 143 zwischen 8,45 und 5,65 p_H bei einem Verhältnis der Keimzahl von 1 : 10 000 mit durchschnittlich 5—10 Kolonien durch. Die Diagnose erfolgte in der üblichen Weise durch Isolierung, Agglutination, „bunte Reihe".

Am deutlichsten erschien die ungünstige Stellung der Typhusgruppe in den Versuchsreihen 10 : 1 und 1 : 1, Ty : Coli, welche in keinem Falle eine überlegene oder nur annähernd gleichwertige Ausbeute an Kolonien ergab. Für Typhus wurde im allgemeinen eine optimale Zone von 7,6 bis 6,5 p_H gefunden, während die Zone des Paratyphus A und B etwa bis 6,0 p_H auf der sauren Seite und bis 8,0 p_H im Alkalischen reichte.

Durch welche Eigenschaften das Bact. coli derartig imstande ist, andere Keime zu verdrängen, ist zweifelhaft. Ob sie auf einer reinen Differenz der Wachstumsgeschwindigkeit beruht oder auch Stoffwechselprodukte, Fermente (*Gottschlich*) des Bact. coli daran beteiligt sind, bleibt vorläufig dahingestellt.

Der Zusatz von Brillantgrün ändert diese ungünstigen Verhältnisse zugunsten der Diagnose, wie aus folgendem Versuch hervorgeht.

Im Mischverhältnis 1 : 1 bis 1 : 1000 wurden Typhus- und Paratyphusbacillen mit Coli vermengt und je ein Tropfen mit der Capillare in vier an p_H verschiedene Röhrchen mit und zur Kontrolle ohne Brillantgrün eingesät. Aus dem Vergleich der beiden Reihen ließ sich unter dem Einfluß der verschiedenen Ionisationsgrade die Wirkung des Brillantgrün erkennen. Während in den Kontrollreihen das Bact. coli stark überwucherte, ergab sich in der Brillantgrünbouillon bei 7,5 p_H und besonders darunter zunehmend starke Hemmung des Bact. coli, so daß in vielen Fällen nahezu Reinkulturen der gesuchten Erreger resultierten. Im allgemeinen erzielte die p_H-Zahl 6,8 bei Verwendung von Brillantgrün die besten Resultate, während in den Kontrollreihen ohne Farbzusatz 7,5 p_H allen anderen Graden überlegen war. Bei 6,8 p_H befanden sich auf den Platten nach Brillantgrünpassage durchschnittlich noch 2 bis 20 Kolonien des Bact. coli, auf den Kontrollplatten dagegen unendlich viele. Ferner wuchsen bei Einsaaten im Verhältnis 1 : 1 bis 1 : 1000, Ty : Coli, 30—10 Ty-Kolonien, unendlich viele bis 20 Paratyphus-A-Kolonien und stets unendlich viele Paratyphus-B-Kolonien, während diese Erreger in den Kontrollen weitgehend überwuchert wurden. Je üppiger die gesuchten Erreger gediehen, desto mehr verschwanden die Kolonien des Bact. coli; so waren in den Paratyphus-B-Reihen von 6,8 p_H nur noch 3—5 Colikolonien gewachsen. Einige Wiederholungen hatten die gleichen Resultate unter gewissen Schwankungen im einzelnen, wie sie für alle derartigen Experimente so charakteristisch sind. Auch aus diesen Versuchen, welche bei einer Konzentration von 1 : 50 000

bis 1 : 100 000 der Farbe ausgeführt wurden, geht hervor, daß eine Vermehrungsbegünstigung der Typhusbacillen nicht stattfindet; eher sieht man eine Schädigung, denn die Ernte ist recht gering und manche Autoren geben sie auf 20% an.

Zusätze zur Brillantgrünbouillon.

In der Erkenntnis, daß der Typhusbacillus auf dem Brillantgrünnährböden in vielen Fällen geschädigt wird, seine Ausbeute im Verhältnis zur Einsaat gering ist, hat man versucht, durch geeignete Zusätze und Kombinationen diesen Mangel zu beseitigen. *Conradi* setzte zu seiner Brillantgrünplatte Pikrinsäure zu. In der Hoffnung, die Pikrinsäure eigne sich auch zur Verbesserung des Typhuswachstums in flüssigen Nährböden, habe ich Vergleichsuntersuchungen zwischen Brillantgrünpikrinsäureplatten nach den Vorschriften *Conradis* und einer analogen Bouillon, ähnlich wie dieses *Besson* und *Lavergne* für das Malachitgrün unternahmen, ausgeführt. Als Kontrollen wurden jeweils reine Brillantgrünplatten und Bouillon sowohl als auch reine Pikrinsäureplatten und Bouillon, ferner normale Agarplatten und Bouillon ohne Zusätze benützt. Die reinen Pikrinsäurenährböden ergaben in allen Röhrchen und für alle Erreger üppiges Wachstum, besonders auch für das Bacterium coli. Eine Variation der p_H-Zahl hatte geringen Einfluß. Durch das Wachstum der Erreger wurde die Pikrinsäure in ihrer Farbe nach dem Orange und Rot verändert, nie entfärbt. In Gemischen von Brillantgrün und Pikrinsäure sowohl auf der Platte wie in der Bouillon wuchsen nun im Vergleich zum reinen Brillantgrünverfahren alle Erreger einschließlich des Typhus und Coli üppig, so daß ich mich von einem Vorteile dieses Zusatzes nicht überzeugen konnte. Die Begünstigung des Typhus geschah auf Kosten der Colihemmung. Bei dieser Gelegenheit zeigte sich die Brillantgrünbouillon der Platte um weniges überlegen, besonders für den Paratyphus A. Auch auf der Platte findet eine Entfärbung in geringem Maße statt, welche als feiner heller Hof um die einzelnen Kolonien erkennbar ist. Das Wünschenswerte, eine einseitige Förderung des Typhus durch den Zusatz von Pikrinsäure, wurde nicht erreicht.

Auf Grund zahlreicher Arbeiten über die Einwirkung der Galle und der Gallensalze auf das Wachstum der Typhuserreger wurden der Brillantgrünbouillon verschiedene Mengen 10 proz. Lösung von taurocholsaurem Natrium zugefügt. In der Annahme, daß ein Zusatz dieses Stoffes vielleicht einen günstigen Wachstumszustand besonders für geschädigte Keime als Basis schaffe, auf welchen sich die elektive Wirkung des Brillantgrün sozusagen aufpfropfen lasse, wurden derartige Gemische in verschiedensten Konzentrationen erprobt. Hierbei ergab sich, daß taurocholsaures Natron die Wirkung des Brillantgrün in gewissen Mengenverhältnissen nahezu völlig paralysiert, und zwar nicht nur für das Bacterium coli, sondern auch für grampositive Kokken. Ein Überschuß an Brillantgrün erzeugte zwar wieder Brillantgrünwirkungen, aber ohne besonderen Vorteil für den Typhus. Woher dieser Schutz rührt, ist nicht feststellbar, vielleicht von einer chemischen Veränderung des Farbstoffs, vielleicht von einer direkten Einwirkung auf die Bakterienleiber, ihre Hüllen und auf ihre Wachstumsenergie.

Ferner wurde, um zu verhindern, daß die Bouillon alkalisch wird, ein Zusatz von 1 proz. Traubenzucker versucht; dieser hemmt aber die Wirkung des Brillantgrün, wie schon *Eisenberg* gefunden hat. Auch Phenol wurde mit Brillantgrün kombiniert, aber es ergab sich davon kein Vorteil.

Praktische Versuche zur Typhus- und Paratyphusdiagnose.

Innerhalb mehrerer Monate wurden auf dem Untersuchungsamt des Instituts zur Erprobung der Brillantgrünbouillon 687 Stühle und

540 Urinproben von 692 Patienten stammend im Vergleichsversuch mit dem Drigalski-Verfahren auf Typhus und Paratyphus untersucht.

Brillantgrünbouillon wurde für jede Untersuchung frisch in einer Konzentration von 1 : 100 000 hergestellt. Eine Stammlösung mit Aqua dest. von 1 : 1000 oder 1 : 100 bewahrt man sich auf, ohne Sterilisierung, welch letztere der Farbstoff nicht verträgt. Die Stammlösung hält sich lange Zeit, doch haben sich Anhaltspunkte finden lassen, daß es besser ist, sie nicht älter als 2—3 Monate zu verwenden, da die elektive Wirkung etwas nachzulassen scheint. Die Farbe muß im Dunklen aufbewahrt werden, da Licht das Molekül allmählich zerschlägt. Man verwende möglichst natursaure Bouillon von 6,7 bis 6,9, höchstens 7,3 p_H, letztere aus den erwähnten Gründen aber nur bei sofortiger Verwendung. Bei Zusatz von Farbe zu der Bouillon sollen keine oder nur wenige Niederschläge entstehen. Die Farbbouillon wird gemeinschaftlich in einem kleinen Kolben am Tage der Untersuchung unmittelbar vor Beginn hergestellt und dann erst auf die einzelnen Röhrchen in Mengen von 5,0—10,0 ccm verteilt. Zur Einsaat bereitet man sich in 10 ccm verdünnter Kochsalzbouillon eine dichte Stuhlaufschwemmung aus verschiedenen Partien. Hiervon sät man 0,1—0,5 ccm, je nach der Dichte ein, desgleichen vom Urin 0,1—1,0 ccm. Die gut durchgeschüttelten Röhrchen kommen dann auf 18 Stunden in den Brutschrank bei 37°. Es steht jedem Untersucher frei, andere Farbkonzentrationen und Einsaatmengen (s. auch weiter vorn) je nach den Zwecken zu verwenden. Kleine Einsaatmengen haben sich besser bewährt als große, offenbar weil der Einfluß schädlicher Darmstoffe und Begleitkeime dann geringer ist. Will man auf Typhusbacillen besondere Rücksicht nehmen, so empfiehlt sich die Verwendung einer Konzentration von etwa 1 : 120 000 oder 1 : 150 000, allerdings unter Verzicht auf einen guten Teil der Colihemmung, jedoch bei totaler Hemmung aller grampositiven Keime. Direkte Kontrollplatten werden von den Aufschwemmungen angelegt, sofern nicht das normale Drigalski-Verfahren die Diagnose begleitet. Nach der Bebrütung erfolgt die Aussaat von 1—2 Tropfen aus der Capillare auf eine oder mehrere Drigalski- oder Endo-Platten. Auf diese Weise gelingt es in sehr vielen Fällen, zu Reinkulturen der gesuchten Erreger zu kommen. Nur in vereinzelten Fällen hat eine Nachprüfung der Röhrchen nach Tagen Erfolg.

Die folgende Zusammenstellung gibt das Ergebnis dieser Untersuchungen. Das Normalverfahren nach *Drigalski* und *Conradi* wurde mit zwei Stuhl- und einer Urinplatte teils von anderen Beobachtern, teils von mir ausgeführt, das Brillantgrünverfahren von mir allein.

Unter den 692 Patienten (1227 Einzeldiagnosen) wurden durch das Drigalski-Conradi-Verfahren allein 22 mal Typhus-, 3 mal Paratyphus-B- und 2 mal Paratyphus-A-Bacillen gefunden, zusammen 27 Einzeldiagnosen, die 24 Patienten entsprachen. Im Brillantgrünverfahren wurden demgegenüber 23 mal Typhus-, 13 mal Paratyphus-B- und 9 mal Paratyphus-A-Bacillen, letztere aus einem Krankheitsherd stammend, festgestellt, zusammen 45 Einzeldiagnosen, und zwar für 36 Patienten, d. h. 34% mehr als im Drigalski-Verfahren.

Was die Typhusdiagnosen anlangt, so wurden ausschließlich durch das Drigalski-Verfahren 7 Typhusstühle und 2 Typhusurine, durch das Brillantgrünverfahren 3 Typhusstühle und 7 Typhusurine festgestellt. Es zeigte sich also eine Überlegenheit des Brillantgrünverfahrens nur

bei Züchtung von Typhusbacillen aus dem Urin. Rechnet man aber Typhus- und Paratyphusfälle zusammen, so stieg durch Mitverwendung des Brillantgrünverfahrens die Zahl der Einzeldiagnosen von 27 auf 54, die der positiven Ergebnisse von 24 auf 42! 21 mal zeigte die Brillantgrünplatte Reinkulturen der pathogenen Erreger.

Es geht aus dieser Versuchsreihe schon eindeutig hervor, daß die Verzögerung der Diagnose um einen Tag im Verhältnis zum Drigalski-Verfahren bei Paratyphus- und bei Urinuntersuchungen auf Typhus durch den Vorteil erheblicher Mehrresultate reichlich aufgewogen wird.

Auf Grund dieser Ergebnisse wurde Brillantgrünbouillon auf dem Untersuchungsamt des Instituts zur laufenden Diagnose mitverwendet. Dabei wurde die Kontrolle durch das Drigalski-Verfahren mit dem doppelten Materialaufwand durchgeführt. Während 11 Monaten wurden durch beide Verfahren 356 Patienten als positiv erwiesen, davon 79, d. h. 22% mehr, im Brillantgrünverfahren allein. An Einzeldiagnosen wurden abgegeben 296 durch Drigalski-Verfahren gegen 364 durch Brillantgrünbouillon. 59 Typhusstühle und 17 Typhusurine wurden allein im Drigalski-Verfahren diagnostiziert, 24 Stühle, aber 33 Urine allein im Brillantgrünverfahren, also wiederum eine Benachteiligung bei der Stuhldiagnose bei einer relativen Überlegenheit für die Züchtung der Typhusbacillen aus dem Urin. Sehr häufig kommt es vor, daß von ein und demselben Patienten der Stuhl allein im Drigalski-Verfahren, der Urin allein im Brillantgrünverfahren typhuspositiv ausfällt. Auch mit gewöhnlicher Bouillon ergaben die Urinproben kein so günstiges Resultat. *Hiernach muß man wohl annehmen, daß die Typhusbacillen im frischen Stuhl durchschnittlich empfindlicher gegen Brillantgrün sind als die Bacillen aus Kultur oder aus Urin.*

Für Paratyphus B ergab sich ein Verhältnis von 37 : 111, darunter 83 Diagnosen allein durch Brillantgrün. Besondere Gelegenheit zur Erprobung des Verfahrens bot uns eine größere Paratyphusepidemie im Krankenhaus zu F. im Februar und März 1923, wobei sich die Methode ausgezeichnet bewährte. Es wurden ferner 1 Paratyphus A und 1 Gärtner im Brillantgrünverfahren allein diagnostiziert. *Es ergab sich also eine bedeutende Überlegenheit des Brillantgrün-Bouillon-Verfahrens zur Paratyphusdiagnose.* Dieses gute Resultat macht es geradezu zu einem Kunstfehler bei einer Paratyphusepidemie, Brillantgrün nicht zu verwenden.

Ergebnis.

Auf Grund dieser Ergebnisse kann man das Brillantgrün-Bouillon-Verfahren als alleiniges Verfahren für die Erreger der Paratyphusgruppe einschließlich des Paratyphus A sehr empfehlen, ferner für Typhus zur Züchtung aus dem Urin, nicht aber aus dem Stuhl.

Literaturverzeichnis.

Amoss, Journ. of exp. med. **36**. 1922. — *Browning, Gilmour, Mackie*, Journ. of hyg. **13**, 335. 1913. — *Conradi*, Zentralbl. f. d. ges. Hyg. **62**, H. 1, S. 157. 1908. — *Conradi*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, **42**, 47. Ref. Mikrobiologische Gesellschaft, Kongreß 1909. 2. Tagung. — *Conradi*, Münch. med. Wochenschr. 1908, S. 1523. — *Courmont* und *Lacomme*, Journ. de physiol. et de pathol. générale 1904, Nr. 2; Zentralbl. f. d. ges. Hyg., 1905, Ref. S. 184. — *Eisenberg*, Zentralbl. f. d. ges. Hyg. **71**, 457. — *Eisenberg* und *Okalska*, Zentralbl. f. d. ges. Hyg. **69**, 312. — *Kolmer, Woody, Yagle*, Journ. of inf. dis. 1920, S. 179; Zentralbl. f. d. ges. Hyg., **73**, Ref. S. 100. — *Krumwiede*, Journ. of exp. med. **19**, 20 und 501; Zentralbl. f. d. ges. Hyg., **63**, Ref. S. 231. — *Leuchs*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **56**. 1907. — *Robinson, Rettger*, Journ. of med. research **34**, 363. 1916; Zentralbl. f. d. ges. Hyg., **67**, Ref. S. 237. — *Teague* und *Churmann*, Journ. of med. research **35**, 107; Zentralbl. f. d. ges. Hyg., **67**, Ref. S. 238. — *Torrey*, Journ. of inf. dis. 1913, S. 263. — *Vial*, Hyg. Rundschau 1907, Nr. 12.

(Aus dem Institut „Robert Koch“. — Abteilungsleiter: Prof. Dr. *O. Schiemann.*)

Beiträge zur aktiven Immunisierung gegen Pneumokokken und zur Veränderlichkeit der Pneumokokken.

Von

Dr. **T. Tani,** Tokio.

Bei der Schutzimpfung gegen Typhus hat man seit *Leishmann* bekanntlich besonderen Wert darauf gelegt, als Impfstoff Kulturen zu benutzen, die bei möglichst niedriger Temperatur abgetötet sind (52—54°). Man wollte durch eine derartige schonende Abtötung das Antigen möglichst ungeschädigt erhalten, andererseits glaubte man, daß solche Impfstoffe beim Menschen schwächere Reaktionen hervorrufen, als wenn die Kultur, wie in den ersten grundlegenden Versuchen von *Pfeiffer* und *Kolle* sowie *Kutscher,* bei höherer Temperatur zwischen 56—60° abgetötet wurden. Letztere Annahme ist durch die von *Weber* mitgeteilten Beobachtungen als irrig erwiesen; danach wird durch Erhitzung auf höhere Temperaturen sowohl die antigene Wirkung wie auch die Giftwirkung der Typhusimpfstoffe abgeschwächt, und zwar geht anscheinend beides annähernd parallel.

Nun ist aber aus manchen Versuchen bekannt, daß gewisse Antigene, wie die Agglutinogene einzelner Bakterienarten, viel höhere Hitzegrade vertragen. Nicht nur, daß manche Bakterien nach dem Kochen gut agglutinabel bleiben (für Pneumokokken schon von *Neufeld* festgestellt) oder, wohl infolge Zerstörung von Hemmungsstoffen, sogar besser agglutinabel werden (von *Schiemann* u. a. für gewisse Ruhrstämme, von *Porges* u. a. für gekapselte Bakterien erwiesen), sondern man kann durch Behandlung von Tieren mit gekochten Bakterien auch Agglutinine erzeugen und bei gewissen Angehörigen der Ruhrgruppe sogar in solchen Fällen, wo die Behandlung mit nichterhitzten Bakterien versagt. (*Blumenthal.*)

Zur aktiven Immunisierung sind unseres Wissens bei 100° gewonnene Impfstoffe noch nicht benutzt worden. Ich habe daher versucht, ob auf 100° erhitzte Pneumokokken noch aktive Immunität erzeugen können, und, als dieser Versuch positiv ausfiel, weiterhin untersucht, wie lange die Erhitzung fortgesetzt werden kann, ohne das Antigen zu schädigen. Andererseits habe ich den Einfluß ganz niedriger Abtötungstemperaturen in derselben Weise untersucht. Neuerdings haben *Perlzweig* und

Steffen mitgeteilt, daß ein von ihnen aus Pneumokokken durch tryptische Verdauung gewonnenes Antigen durch langes Kochen in schwachsaurem Medium seine antigene Kraft nicht verlor. Diese Arbeit gelangte aber erst nach Ausführung unseres diesbezüglichen Versuches in unsere Hände.

I. Einfluß hoher und niedriger Abtötungstemperaturen auf das Antigen.

Auf Grund unserer Versuche, die eine gute antigene Wirkung des 100°-Impfstoffes ergaben, hat *Killian* in einer aus unserem Laboratorium hervorgegangenen, kürzlich erschienenen Arbeit 100°-Impfstoff für Pneumokokken und Streptokokkenimmunisierung in zahlreichen Versuchen mit bestem Erfolg angewandt. Dabei machte aber *Killian* die Beobachtung, daß Mäuse, die mit unvollkommen abgetöteten (nicht genügend lange bei 60° erhitzten) Streptokokken behandelt waren, und von denen ein Teil vor der Prüfung, meist mit verzögerter Inkubation, infolge der Impfung an Streptokokken zugrunde gegangen war, auch gegen kleine Dosen von Streptokokken nicht geschützt waren. Diese Beobachtung widerspricht der alten Anschauung, daß eine Immunisierung mit abgeschwächten lebenden Erregern derjenigen mit toten Erregern grundsätzlich vorzuziehen sei, steht aber im Einklang mit den von *Yoshioka* mitgeteilten Versuchen, wonach avirulente Streptokokken und Pneumokokken in lebendem Zustand als Impfstoff zwar etwas besser als in abgetötetem Zustande wirken, aber doch viel schlechter wie abgetötete virulente Keime. Dementsprechend nimmt auch *Killian* für die von ihm mitgeteilten Versuche an, daß die Erhitzung der dichten Suspension auf 60°, die nicht alle Keime abzutöten vermocht hatte, Virulenzschädigung und damit Herabsetzung oder Verlust der antigenen Wirkung des Impfstoffes zur Folge gehabt habe.

In einem anderen Versuch fand *Killian* auch einen bei 60° *vollständig* abgetöteten Impfstoff von sehr mangelhafter Wirkung. Hieraus ergab sich die Vermutung, daß auch bei vollständig abgetöteten Keimen vor der Abtötung eine Veränderung des Antigens, wie sie in der Regel mit Virulenzverlust verbunden ist, vor sich gegangen sein kann, während schnelle Abtötung im Dampftopf diese Veränderung verhindert.

Nun lassen sich Mäuse gegen Pneumokokken, die ja im übrigen sich immunisatorisch recht ähnlich den Streptokokken verhalten, besonders schnell immunisieren; daher habe ich diese Fragen zunächst für Pneumokokken experimentell geprüft.

Zur Herstellung der Impfstoffe benutzten wir stets eine ca. 20 Stunden gewachsene 10proz. Pferdeserumbouillonkultur; diese wurde zentrifugiert und der Bodensatz in $^1/_{10}$ der ursprünglichen Menge in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Die konzentrierte Emulsion wurde im Dampftopf oder Wasserbad erhitzt. Zur Impfstoffbereitung sowie zur Prüfung wurde der Pneumokokkus Wachholz Typus I benutzt. Impfung und Infektion geschahen immer intraperi-

Tabelle I. Prüfung der immunisierenden Kraft bei verschiedener Temperatur verschieden lange abgetöteter Pneumokokkenimpfstoffe. Virulente Pneumokokkus-Wachholz- (Typ. I) Kultur. — Vorbehandlung und Nachprüfung stets intraperitoneal.

Versuch Nr.	Virulenz der als Impfstoff benutzten Kultur	Abtötungsverfahren	Impfweise	Gesamte Dosis	Pause Tage	Prüfungsdosis 0,0001	Prüfungsdosis 0,000 01	Prüfungsdosis 0,000 001	Erfolg	Kontrollen
1.	0,000 001 $\dagger_2$ 0,000 000 1 $\dagger_3$	30 Min. bei 55°	6 Injektionen an 1 Tage	3,0	14	·	lebt	lebt	2 = 2	0,000 001 $\dagger_2$ 0,000 000 1 $\dagger_5$
	die gleiche Kult.	30 Min. bei 55°	desgl.	0,03	14	·	lebt	lebt	2 = 2	
	desgl.	15 Min. bei 100°	desgl.	3,0	14	·	lebt	lebt	2 = 2	
	desgl.	15 Min. bei 100°	desgl.	0,03	14	·	lebt	lebt	2 = 2	
2.	0,000 001 $\dagger_2$ 0,000 000 01 $\dagger_2$	1 Std. 100°	desgl.	0,03	7	·	lebt	·	2 = 2	0,000 001 $\dagger_2$ 0,000 000 01 $\dagger_2$
	die gleiche Kult.	4 Std. 100°	desgl.	0,03	7	·	lebt	·	2 = 2	
	desgl.	2 Std. 48°	desgl.	0,03	7	·	lebt	·	2 = 2	
	desgl.	2 Std. 48° darauf 15 Min. 100°	desgl.	0,03	7	·	lebt	·	2 = 2	
3.	0,000 001 $\dagger_2$ 0,000 000 01 $\dagger_2$	10 Min. bei 100°	5 Injektionen an 1 Tage	0,03	7	lebt	lebt	·	2 = 2	0,000 001 $\dagger_2$ 0,000 000 01 lebt
	dieselbe Kultur wie in Versuch 2	wiederholt 100° während 14 Tage	desgl.	0,03	7	$\dagger_2$	$\dagger_5$	·	2 = 0 (1)	
	0,000 001 $\dagger_2$ 0,000 000 01 $\dagger_2$	$2^1/_2$ Std. 45° (nicht ganz abgetötet!)	desgl.	0,03	7	$\dagger_4$	$\dagger_7$	·	2 = 0 (2)	
	die gleiche Kult.	$2^1/_2$ Std. 45°, darauf 10 Min. bei 100°	desgl.	0,03	7	lebt	$\dagger_6$	·	2 = 1 (1)	
4.	0,000 001 $\dagger_2$ 0,000 000 01 $\dagger_2$	$2^1/_2$ Sdt. 45° darauf 30 Min. 56°	desgl.	0,03	8	lebt	lebt	·	2 = 2	0,000 001 $\dagger_2$ 0,000 000 1 $\dagger_2$ 0,000 000 01 $\dagger_4$
	die gleiche Kult.	10 Min. bei 100°	desgl.	0,03	8	ledt	lebt	·	2 = 2	

2 : 1 (1) bedeutet = Von 2 Versuchstieren bleibt 1 am Leben, 1 stirbt verzögert.

toneal, und nach *Yoshioka* haben wir, abgesehen von den mit avirulenten lebenden Pneumokokken behandelten Tieren, stets 5—6 Injektionen an einem Tage in ½stündigem Intervall gemacht.

Die Impfstoffe wurden stets in folgender Weise auf ihre Abtötung kontrolliert. Ich unterwarf gleichdichte Aufschwemmungen des auszentrifugierten Sedimentes einer Pneumokokkenkultur verschieden hohen Temperaturen, in denen sie so lange verweilten, als mutmaßlich zur Abtötung der Kokken gerade erforderlich war. Von Zeit zu Zeit wurden aus den Aufschwemmungen Aussaaten gemacht, und zwar wurde stets 1 Tropfen auf eine Blutagarplatte und 5 Tropfen in ein Serumbouillonröhrchen getan, um einerseits zu erfahren, ob noch viele Keime lebensfähig waren, andererseits, um die vollständige Abtötung nachzuweisen. 100° tötete bereits in 1 Minute vollständig, wie ein Versuch im Wasserbad ergab. (Das *längere* Erhitzen auf 100° geschah stets im Dampftopf.) Bei 56° ergab sich eine Unregelmäßigkeit insofern, als nach 20 und 30 Min. die Entnahmen steril waren, während nach 45 Min. die 5-Tropfen-Aussaat Wachstum ergab, nicht dagegen die Blutplatte, nach 60 Min. war auch die Aussaat von 5 Tropfen in Serumbouillon steril; nach 30—50 Min. und bei den späteren Entnahmen ergab sich Sterilität. Bei 48° wuchsen nach 30 Min. noch 200 Keime, nach 60 Min. war die Abtötung vollkommen. Bei 45° wurde 2 mal geprüft; nach 60 Min. waren stets noch zahlreiche, nach 90 und 120 Min. nur noch spärliche Keime vorhanden, die jedoch auf der Blutplatte angingen, nach 150 Min. waren in einem Versuch noch Keime nachweisbar, die jedoch nur bei 5-Tropfen-Aussaat in Serumbouillon angingen, in einem anderen Versuch waren sie vollkommen abgetötet.

Die immunisierende Kraft dieser Impfstoffe war, wie sich aus den 4 in der Tabelle I aneinandergereihten Versuchen ergibt, verschieden.

Nach Versuch 1 ist der bei 100° 5 Minuten lang erhitzte Impfstoff ebensogut wirksam wie der bei 55° schonend abgetötete. Die Tiere, die mit dem ersteren Impfstoff behandelt wurden, zeigten 14 Tage nach der Impfung eine völlige Immunität gegen die Infektion mit der 10- und der 100fach tödlichen Dosis. Dieses Ergebnis hat sich in allen späteren Versuchen mit 100° Impfstoff aus virulenter Kultur bestätigt.

In Versuch 2 ist der etwas langsamer zur Abtötung gebrachte 48°-Impfstoff, der aber weit über die Abtötungszeit hinaus bei dieser Temperatur gehalten war, ebenfalls von guter Wirkung, ebenso der gleiche Impfstoff, nachdem er außerdem noch 15 Minuten im Dampftopf erhitzt war. Geprüft wurde hier mit der 1000fach tödlichen Dosis (0,000 01) Pneumokokkus *Wachholz*; die zur Herstellung des Impfstoffes benutzte Kultur war ebenso virulent wie die zur Prüfung benutzte (0,000 000 01 $\dagger_2$).

Ich habe nun weiter festzustellen versucht, wie lange Zeit das Kochen des Antigens fortgesetzt werden darf. Es ergab sich in Versuch 2, daß bis zu 4 Stunden fortgesetztes Kochen noch ein gutes Antigen ergibt. In Versuch 3 wurde eine 14 Tage lang täglich etwa 1 Stunde auf 100° erhitzter Impfstoff geprüft, der aus derselben Aufschwemmung bereitet war, aus der die Impfstoffe in Versuch 2 stammen. Zur Infektion wurden die Dosen 0,0001 und 0,000 01 angewendet, die zur Prüfung benutzte Kultur war aber nicht so virulent wie in Versuch 2. Dabei erwies sich der 14 Tage lang erhitzte Impfstoff fast unwirksam, während

der zum Vergleich benutzte frisch bereitete, nur 10 Minuten im Dampftopf erhitzte, beide Tiere geschützt hat.

Interessanterweise ist nun aber der Erfolg des schonend abgetöteten Impfstoffes, zu dessen Herstellung Pneumokokken derselben Kultur benutzt waren, wie bei dem 10 Minuten bei 100° erhitzten Impfstoff, kein guter. Die Nachprüfung der mit dem $2^1/_2$ Stunden bei 45° erhitzten Impfstoff vorbehandelten Tiere ergab bei beiden Mäusen Tod an Pneumokokken, wenn auch verzögert, wobei noch ins Gewicht fällt, daß der zur Prüfung benutzte Stamm an Virulenz verloren hatte. Nachträgliche Erhitzung des 45°-Impfstoffes auf 100° schien den Erfolg zu verbessern, indem wenigstens eine von den so vorbehandelten Mäusen überlebte; doch kann das auch auf Zufall beruhen.

Bei allen 3 verzögert gestorbenen Mäusen wuchsen aus Milz und Herzblut nur spärlich Pneumokokken, die bei den beiden mit 45° Impfstoff ohne nachträgliche Erhitzung auf 100° behandelten Tieren streptokokkenähnliche Kolonien bildeten (mit starker Hämolyse und von stark erhobener, nicht flacher Form). Die Kokken waren aber gallelöslich und kehrten bei weiterer Überimpfung schnell zu typischem Wachstum zurück. Da in diesem Falle, wie die Prüfung des Impfstoffes durch Aussaat von 5 Tropfen in Serumbouillon ergab, nach $2^1/_2$ Stunden die Abtötung noch nicht vollkommen war, so könnte man einwenden, die gezüchteten Pneumokokken stammten aus dem Impfstoff, nicht aus der Infektion mit der virulenten Kultur. Dies erscheint aber schon deshalb unwahrscheinlich, weil ja gleichzeitig eine Maus ebenfalls verzögert und mit spärlichen Kokken starb, die mit demselben Impfstoff, der jedoch hinterher noch im Dampftopf sterilisiert wurde, vorbehandelt war. Die auffallende Veränderung der Pneumokokken bei den beiden ersten Tieren spricht nicht dagegen, daß sie aus den zur Nachprüfung benutzten hochvirulenten Kulturen stammten, denn wir haben auch bei ungenügender passiver Immunisierung Todesfälle an Pneumokokkeninfektion gesehen, wobei ähnliche atypische Kolonien gezüchtet wurden.

In Versuch 4 habe ich nochmals einen $2^1/_2$ Stunden bei 45° erhitzten Impfstoff geprüft, der dann nachträglich noch $^1/_2$ Stunde bei 56° erhitzt wurde, um etwa am Leben gebliebene Keime abzutöten. Zum Vergleich wurde wiederum ein 10 Minuten bei 100° abgetöteter Impfstoff benutzt. Beide Impfstoffe waren aus derselben Pneumokokkenkultur hergestellt. Diesmal ergab sich kein Unterschied in der Wirkung, alle 4 geprüften Tiere blieben am Leben. Dieser 45°-Impfstoff unterschied sich aber von dem im vorigen Versuch benutzten dadurch, daß er sich bei der, vor der weiteren Erhitzung bei 56° vorgenommenen Sterilitätsprüfung als völlig abgetötet erwies.

Praktisch muß man jedenfalls für Pneumokokken aus unseren Versuchen die Folgerung ziehen, daß schonende Verfahren mit langsamer Abtötung bei geringen Temperaturgraden die Gefahr der Unwirksamkeit des Impfstoffes in sich bergen, während die Abtötung bei 100° zuverlässig wirksame Impfstoffe ergibt.

Nach *Killians* Beobachtungen dürfen wir dasselbe für Streptokokken annehmen.

II. Über die Abhängigkeit der immunisierenden Wirkung von der Virulenz der Pneumokokken.

Wie bereits erwähnt, geht aus *Yoshiokas* Versuchen hervor, daß avirulente Pneumokokkenkulturen im allgemeinen schlechte Immunität ergeben. *Yoshioka* bemerkte (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 97, 238): „Dieselben Bedingungen, unter denen wir eine Abschwächung der Virulenz und Veränderungen in agglutinatorischer Hinsicht beobachteten, führen nun aber auch zu einer Reihe anderweitiger Veränderungen der Pneumokokken, nämlich in bezug auf die Kapselbildung, das Verhalten gegen gallensaure Salze, gegen Optochin, das Wachstum bei niedrigen Temperaturen sowie zu teilweise sehr erheblichen morphologischen und kulturellen Abweichungen. Diese Veränderungen stehen insofern alle miteinander in einem gewissen Zusammenhang, als sie häufig gleichzeitig auftreten, ohne daß jedoch eine Veränderung in einer Richtung streng von einer anderen abhängig und jedesmal mit ihr vergesellschaftet zu sein braucht."

Daß dies auch für die antigene Wirksamkeit veränderter Kulturen gilt, zeigen die nachfolgenden Beobachtungen, aus denen hervorgeht, daß auch die immunisierende Wirkung einer Pneumokokkenkultur erhalten bleiben kann, während die Virulenz verloren geht.

Ich erhielt von Herrn Prof. *Schiemann* 4 veränderte Wachholzstämme, die von einer virulenten Kultur durch Züchtung bei 39° in folgender Weise gewonnen waren.

Es wurde einerseits die Ausgangskultur dauernd bei 39° in Serumbouillon übergeimpft, andererseits ebenfalls bei 39° zunächst eine Aussaat auf Blutagarplatte gemacht, auf der verschiedene Kolonien wuchsen: eine typische flache Kolonieform und 2 atypische. Von letzteren wurde je 1 Kolonie in Serumbouillon geimpft, während die typische Kolonie auf ein Blutagarröhrchen übergeimpft wurde, alles bei 39°. Das Blutagarröhrchen wurde alle 2 Tage auf Blutagarröhrchen fortgeimpft und lieferte den Stamm 2, der nach monatelanger Fortzüchtung bei zweimaliger Prüfung (2a und 2b der Tab. II) sich als gallelöslich und virulent erwies. Die übrigen Stämme wurden öfters aus demselben Röhrchen auf ihre Lebensfähigkeit geprüft und jedesmal die letzte noch angegangene Serumbouillonkultur zur Fortzüchtung benutzt. Auf diese Weise wurden die Stämme 1, 3 und 4 gewonnen, 1 aus der Ursprungskultur, 3 und 4 aus den beiden atypischen Kolonien. Diese wurden dann mehrmals als 24stündige Kulturen (bei der 1. Prüfung als 1a, 3a, 4a, bei der 2. Prüfung als 1b usw. bezeichnet) auf ihre Virulenz geprüft. Sie hatten sämtlich in hohem Grade ihre Virulenz eingebüßt; in der Dosis 0,01 tötete keine dieser Kulturen eine Maus, die Dosis 0,5 wurde einmal vertragen, einmal verursachte sie Tod erst in 3 Tagen. *Dabei waren sie alle gut löslich in Natrium taurochol.* 1 : 100 *und agglutinabel durch Pneumococcus I-Serum,* einige von ihnen zeigten allerdings stärkere Mitagglutination durch II- und III-Serum.

Außer diesen Stämmen war noch ein avirulenter I-Stamm Am. I. aus mehrere Monate altem Exsiccatormaterial, das nicht mehr infektionsfähig war, gezüchtet worden. Dieser letzte Stamm war *galleunlöslich und wurde nicht agglutiniert.* Auch er tötete in der Dosis 0,5 ccm intraperitoneal nicht. Über diese Veränderungen sowie auch über Besonderheiten im Wachstum gibt Tab. II Aufschluß.

Tabelle II.

Prüfung bei 39° abgeschwächter Stämme von Pneum. Wachholz und eines im Exsiccator abgeschwächten Am. I Pneum. auf immunisatorische Fähigkeit.

Pneum. Ia, Ib, 2a, 2b usw. sind 24stündige Serumbouillonkulturen von in verschiedener Weise bei 39° fortgezüchteten Subkulturen eines ursprünglich hochvirulenden Pneum. Wachholz. Am. I ist durch Kultur direkt aus altem Exsiccatormaterial isoliert.

$†_2$ bedeutet tot in 48 Stunden nach Infektion.

Stamm	Wachstum in Serumbouillon	Löslichkeit in Natr. tauroch. 1 : 100	Agglutinationsprüfung			Virulenzprüfung (ip.)			Nachimpfung mit Virul. Pn. Wach. 0,000,001 (ip.)
			Serum I	Serum II	Serum III	Datum	Dosis	Erfolg	
Pn. Wach. 1 a	klar m. Bodensatz	+	40 + 320 ±	20 + 40 ±	5 + 320 ±	9. I.	0,01	lebt	24. I. $†_2$
,, 1 b	diffus trüb	+	320 +	5 + 10 ±	5 — 20 ±	11. I.	0,01	lebt	24. I. $†_2$
,, 2 a	,,	+	40 +	5 —	5 —	8. I.	0,01	$†_2$	.
,, 2 b	,,	+	.	.	.	24. I.	0,00001	$†_2$	.
,, 3 a	,,	+	320 +	5 ±	10 +	3. I.	0,01	lebt	24. I. lebt
,, 3 b	klar	+	80 + 160 ±	20 + 160 ±	40 + 320 ±	8. I.	0,5	lebt	24. I. $†_2$
,, 4 a	diffus trüb	+	320 +	10 +	10 +	8. I.	0,01	lebt	24. I. lebt
,, 4 b	,,	+	160 + 320 ±	10 + 20 ±	10 +	11. I.	0,5	$†_3$	.
Am. I aus Exsiccator	klar	—	mit allen Sera negativ			20. XII.	0,5	lebt	24. I. $†_2$

Die Versuche sind auch insofern von Interesse, als sie zeigen, wie mannigfache und anscheinend unregelmäßige Veränderungen die Pneumokokken bei längerer Züchtung bei hoher Temperatur erleiden können.

Die nach der Virulenzprüfung am Leben gebliebenen Mäuse wurden 13—21 Tage später (die mit Amerika I infiziert gewesene Maus erst nach 35 Tagen) mit einer sehr geringen Dosis (0,000 001 ccm) virulenter Pneum.-Wachholz-Kultur auf Immunität geprüft.

Nur 2 von den 6 geprüften Mäusen überlebten, wodurch die aus den Beobachtungen *Yoshiokas* gezogene Folgerung, daß avirulente Stämme in der Regel schlecht immunisieren, bestätigt, andererseits aber bewiesen wird, daß die Einspritzung avirulenter Kulturen (Stamm 3a und 4a) in manchen Fällen doch eine gewisse Immunität ergibt.

Der Stamm 4a wurde darauf auf seine immunisierende Wirkung näher geprüft, und zwar in Versuch 1 in lebendem, in Versuch 2 in abgetötetem Zustande. Die Prüfung geschah gleichzeitig mit den Versuchen 2 bzw. 4 der vorigen Tabelle, die Kontrollen sind die gleichen wie dort.

Tabelle 3. Immunisierung mit dem avirulenten Pneumokokkus 4a.
Impfung und Prüfung intraperitoneal.

Versuch Nr.	Virulenz der als Impfstoff benutzten Kultur	Abtötungsverfahren	Impfweise	Gesamtdosis	Pause Tage	Prüfungsdosis 0,0001	Prüfungsdosis 0,000 01	Prüfungsdosis 0,000 001	Erfolg	Kontrollen
1	0,5 lebt	lebd. Kult.	1 Injektion	0,5	14	·	lebt	lebt	2 : 2	0,000 001 $\dagger_2$ 0,000 000 01 $\dagger_2$
	0,5 „	„ „	1 „	0,05	14	·	·	„	1 : 1	
	0,5 „	„ „	1 „	0,005	14	·	lebt	$\dagger_2$	2 : 1	
2	0,01 lebt	10 Min bei 100° erhitzt	5 Injektionen an 1 Tage	0,03	7	lebt	lebt	·	2 : 2	0,000 001 $\dagger_2$ 0,000 0001 $\dagger_2$ 0,000 000 01 $\dagger_4$

In Versuch 1 ergab sich ein guter Schutz. Dosen von 0,5 und 0,05 schützten sämtliche Tiere, die Dosis 0,005 die Hälfte.

In Versuch 2 mit totem Impfstoff erwiesen sich beide immunisierten Tiere als geschützt. Die Virulenz der zur Prüfung benutzten Kulturen war im 2. Versuch etwas geringer, dafür wurde eine höhere Dosis verwendet. Aus den Versuchen geht somit hervor, das avirulente Kulturen, falls sie gut immunisierend wirken, was nach Tab. 2 die Ausnahme ist, auch in abgetötetem Zustande diese Eigenschaft behalten.

Zusammenfassung.

Ein $2^1/_2$ Stunden lang bei 45° erhitzter, nicht vollständig abgetöteter Pneumokokkenimpfstoff hatte schlechte immunisierende Wirkung.

Ein anderer Pneumokokkenimpfstoff, der ebenfalls $2^1/_2$ Stunden auf 45° erhitzt, dabei aber vollständig abgetötet und dann nachträglich noch $^1/_2$ Stunde auf 56° erhitzt war, war von guter Schutzwirkung.

Hiernach sind durch schonende Abtötung bei niedrigen Temperaturen gewonnene Pneumokokken-Impfstoffe zum mindesten in ihrer Wirkung unzuverlässig und daher für die Praxis zu widerraten.

Bei 100° 10 Minuten bis 4 Stunden lang erhitzte Pneumokokken ergaben stets einen guten Impfstoff.

14 Tage lang täglich 1 Stunde auf 100° erhitzte Pneumokokken ergaben nur schlechte immunisierende Wirkung.

Bei längerer Züchtung typischer Pneumokokkenstämme bei 39° wurden verschiedenartige Veränderungen beobachtet, darunter Virulenzabschwächung. Derart avirulente Pneumokokken ergaben auch lebend meist schlechten Immunisierungserfolg, doch kommen Ausnahmen vor.

Ein solcher vollkommen avirulenter, aber noch gallelöslicher Pneumokokkus wirkte sowohl lebend als auch nach Abtötung bei 100° gut antigen.

Literaturverzeichnis.

Blumenthal, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **91**, 335. — *Killian*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **102**, 179. — *Lange*, ebenda **102**, 224. — *Neufeld*, ebenda **40**, 54. 1902; **101**, 446. — *Perlzweig* und *Steffen*, Journ. of exp. med. **38**, 163. — *Porges*, *W.*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **1**, 620. — *Schiemann*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **82**, 405. — *Weber*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **82**, 392. — *Yoshioka*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **97**, 232 u. 386.

Die **„Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten“**
erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, deren vier einen Band bilden. Der Band umfaßt ca. 40—50 Druckbogen.

Der für diese Zeitschrift errechnete Bandpreis hat seine Gültigkeit nur während der Dauer des Erscheinens.

An Sonderdrucken werden den Herren Mitarbeitern von jeder Arbeit im Umfange von nicht mehr als 24 Druckseiten bis 100 Exemplare, von größeren Arbeiten bis zu 60 Exemplare kostenfrei geliefert. Doch bittet die Verlagsbuchhandlung, nur die zur tatsächlichen Verwendung benötigten Exemplare zu bestellen. Über die Freiexemplare hinaus bestellte Exemplare werden berechnet. Die Herren Mitarbeiter werden jedoch in ihrem eigenen Interesse dringend gebeten, die Kosten vorher vom Verlage zu erfragen, um später unliebsame Überraschungen zu vermeiden.

Beiträge sind an

Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. F. Neufeld, Direktor des Instituts für Infektionskrankheiten „Robert Koch“, Berlin N 39, Föhrer Str. 2/3

oder

Herrn Geh. Hofrat Prof. Dr. M. Hahn, Direktor des Hygienischen Instituts der Universität Berlin, Berlin NW 7, Dorotheenstr. 28

oder

Herrn Professor Dr. R. Doerr, Direktor des Hygienischen Instituts der Universität Basel, Basel, Petersplatz 10

postfrei einzusenden.

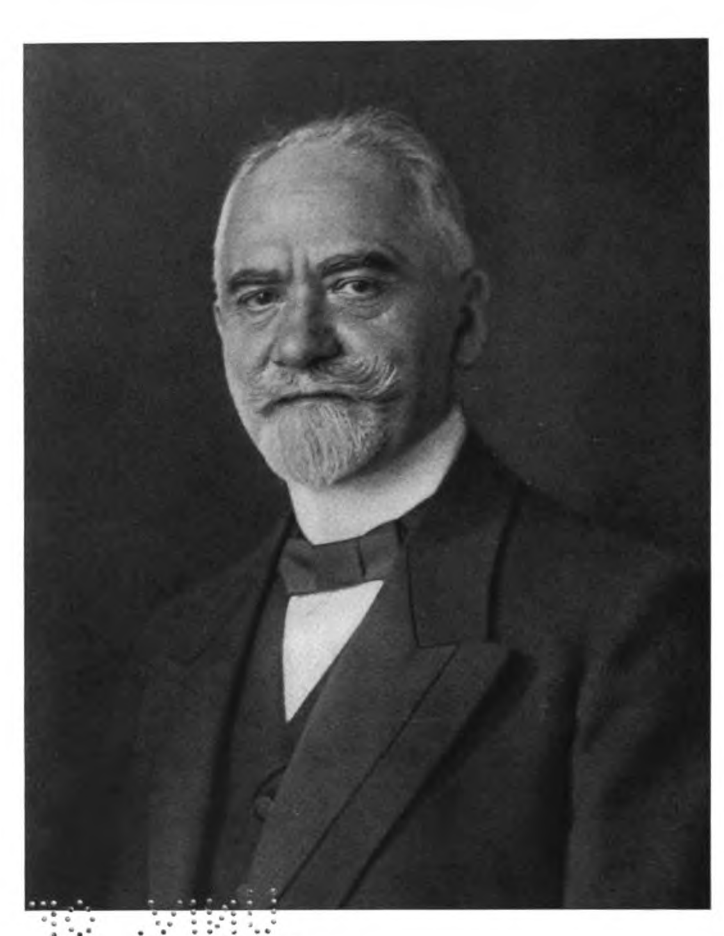
Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Mitarbeiter auf knappeste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung auf das unbedingt erforderliche Abbildungsmaterial bedacht sein.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin W 9, Linkstr. 23/24
Fernsprecher: Amt Kurfürst, 6050—6053. Drahtanschrift: Springerbuch-Berlin
Reichsbank-Giro-Konto u. Deutsche Bank, Berlin, Dep.-Kasse C
Postscheck-Konten: für Bezug von Zeitschriften und einzelnen Heften: Berlin Nr. 20120 Julius Springer, Bezugsabteilung für Zeitschriften; für Anzeigen, Beilagen und Bücherbezug: Berlin Nr. 118935 Julius Springer.

103. Band. **Inhaltsverzeichnis.** 2. Heft.

Festschrift für Martin Kirchner

Fortsetzung siehe III. Umschlagseite!



Kirchner

MARTIN KIRCHNER

zu seinem 75. Geburtstag gewidmet

15. Juli 1924

Gesundheitsfürsorge.

Ein Rückblick.

Von

E. Dietrich, Berlin.

Die öffentliche Gesundheitspflege in Preußen war vor etwa vier Jahrzehnten gegründet auf der A. O. vom 8. August 1835 und auf dem durch diese Order genehmigten Regulativ, „*Sanitätspolizeiliche Vorschriften bei ansteckenden Krankheiten*“. Wer diese Vorschriften heute sich vergegenwärtigt, wird bewundernd anerkennen müssen, wie vortrefflich und weitschauend in den 40er Jahren des vorigen Jahrhunderts die öffentliche Gesundheitspflege in Preußen geleitet und verwaltet wurde, obwohl die wissenschaftliche Erkenntnis des Wesens der übertragbaren Krankheiten damals im wesentlichen nur durch klinische Tatsachen und Erfahrungen gestützt wurde und daher eingeengt war. Das Regulativ wurde später durch verschiedene preußische Vorschriften erläutert und ergänzt, so durch den Erlaß über die Schließung der Schulen bei ansteckenden Krankheiten, durch Polizeiverordnungen über die Desinfektion, durch Sondervorschriften über die Bekämpfung der Cholera, über die Hafenüberwachung, über die Pocken (Reichsimpfgesetz vom 8. April 1874 nebst Ausführungsbestimmungen) und über das sanitätspolizeiliche Verhalten bei einer Reihe anderer übertragbarer Krankheiten. Wer als preußischer Gesundheitsbeamter tätig war, sah seine Hauptaufgabe darin, an der Hand dieser Vorschriften die übertragbaren Krankheiten sanitätspolizeilich zu bekämpfen und ihnen vorzubeugen. Die fürsorgerische und pflegerische Betreuung der Volksgesundheit wurde damals von den Gesundheitsbeamten im allgemeinen abgesehen von wenigen Ausnahmen nicht systematisch betrieben. Allerdings waren diese Beamten nur im Nebenamt tätig, nicht ruhegehaltsberechtigt und auf Einnahmen aus der Praxis angewiesen. Viele von ihnen haben trotzdem in ihrem Amt, besonders auch in der Seuchenbekämpfung Vorzügliches geleistet.

Die *Gesundheitsfürsorge* fehlte zu jener Zeit nicht ganz; sie wurde getragen von dem praktischen Arzt, wenn auch nur in den ersten Anfängen. Wer ein Arzt im alten guten Sinne war, dessen Sprechstunde war eine Art Fürsorgestelle für Tuberkulöse, für Geschlechtskranke,

für Psychopathen, für Krüppel, für Geisteskranke, für Mutter und Kleinkinder, für Schulkinder und für die arbeitende Bevölkerung mit ihren vielen gesundheitlichen Nöten. Von der Sprechstunde der angesehnsten und beschäftigsten Ärzte wurden zahlreiche unbemittelte Kranke unentgeltlich beraten und versorgt. Das ist vordem immer so gewesen. Man erinnere sich nur an den „*alten Heim*“ und an „*Hufeland*“, von denen Werke und Gedanken des tiefsten sozialen Verständnisses und fürsorgerischen Empfindens ausgegangen sind.

Es ist von besonderer Tragik, daß die Gesetzgebung, die die Gedanken der sozialen Fürsorge am reinsten verwirklichen wollte und auch verwirklicht hat, die Sozialversicherung, wie sie später in der Reichsversicherungsordnung zusammengefaßt ist, Verhältnisse gezeitigt hat, durch die das System des Familien- und Hausarztes mit dem darin liegenden fürsorgerischen Gedanken vielfach beseitigt und dafür das System des Arztes für die Einzelerkrankung oder die einzelne Krankheit sowie das Kassenarztsystem immer mehr in den Vordergrund gerückt wurde. Die sichere Existenz, die vielfach durch die Kassenpraxis geboten wurde, und die in der Sozialversicherung gegebene, an sich sehr zu begrüßende Vielfältigkeit der ärztlichen Krankenhilfe, der Darbietung von Spezialbehandlung und von Behandlungsmethoden jeder Art gaben einen mächtigen Anreiz zum ärztlichen Studium. Die Einbeziehung eines großen Teils der Bevölkerung in die Sozialversicherung schränkte zugleich die Privatpraxis mehr und mehr ein. Die Steigerung des ärztlichen Angebots rückte die Forderung der freien Arztwahl bei der Fürsorge der Krankenkassen für die erkrankten Versicherten oder ihre Angehörigen in den Vordergrund. Die freie Arztwahl war aber ihrerseits wieder ein Moment, das zum ärztlichen Studium anreizte. So kam es auf der einen Seite zur Überfüllung des ärztlichen Standes, zum Zurücktreten der idealen Richtung, zum Erstarken der materiellen Richtung, da der Kampf ums Dasein den Broterwerb vor die Berufsneigung stellte. Die Vielgeschäftigkeit auf Kosten der Gründlichkeit nahm zu, und die Neigung, auf dem Gebiete der Volksgesundheit fürsorgerisch und pflegerisch tätig zu sein, nahm ab. Diese Entwicklung ist wohl zu verstehen, aber auf das höchste zu bedauern. Auf der anderen Seite erstarkte das Standesgefühl und der Drang zur Selbsthilfe gegenüber der unwürdigen Behandlung seitens mancher Kassenvorstände. Es kam zur gewerkschaftlichen Organisation des ärztlichen Berufes, die gewiß im Kampf gegen die herabsetzenden Faktoren auf standeswirtschaftlichen Gebieten Gutes geleistet hat, die aber in Zukunft noch viel mehr wurzeln wird, wenn sie auch die idealen Güter des Standes pflegen wird.

Die Ausführung der Sozialversicherung zeigte weiterhin, wie fruchtbringend eine geregelte Gesundheitsfürsorge und Krankenfürsorge ist.

Während also auf der einen Seite die fürsorgerische Tätigkeit des Privatarztes nachließ, wuchs auf der anderen Seite das Bedürfnis, weiten Schichten der Bevölkerung gesundheitlich zu helfen durch fürsorgerische Maßnahmen.

Inzwischen hatten die grundlegenden Arbeiten und Forschungen *Robert Kochs* die öffentliche Gesundheitspflege und die Medizinalverwaltungen vor ganz neue Aufgaben gestellt, denn die Entdeckung der Krankheitserreger führte zu wissenschaftlich gesicherten Methoden, die übertragbaren Krankheiten zu bekämpfen und ihr Auftreten durch Vorbeugungsmaßnahmen zu verhüten. Diese Methoden und Maßnahmen, vor allen Dingen aber das Wissensgebiet der Bakteriologie mußte Gemeingut der berufensten Arbeiter für die Volksgesundheit, der Ärzte und namentlich der beamteten Ärzte, werden, damit bei dem Einbruch einer gemeingefährlichen Volksseuche alles gerüstet war. Es gab zunächst keine weiteren Unterweisungsstätten außer dem Hygienischen Universitätsinstitut in Berlin, an dem *Koch* wirkte. Die preußische Regierung ging aber unverzüglich ans Werk. Jetzt vor 40 Jahren wurden die ersten Regierungs- und Medizinalräte und die ersten Kreisphysiker, ausgesuchte Beamte aus allen Regierungsbezirken, nach und nach in Berlin in den neuen Methoden aufs Staatskosten oder, wer es konnte, auf eigene Kosten, unterwiesen. Als dann in schneller Folge noch weitere hygienische Institute geschaffen worden waren, wurde diese ergänzende Ausbildung der Medizinalbeamten in den einzelnen Provinzen allgemein. Zugleich wurde die Unterweisung der angehenden Mediziner in der Bakteriologie und den hygienischen Untersuchungsmethoden überall eingeführt. Auch für Ärzte wurden Vortragskurse zur Fortbildung und ergänzenden Ausbildung eingerichtet. In den Cholerajahren 1892 bis 1894 wurden noch besonders dreitägige Cholerakurse abgehalten. Die große Choleraepidemie vom Jahre 1892 in Hamburg zeigte, daß der inzwischen geschaffene sanitätspolizeiliche Schutz ausreichte, die Seuche auf ihren Herd zu beschränken und die verstreuten Keime mit Hilfe der in den *Koch*schen Lehren geschulten Vertreter der Hygiene und Gesundheitsbeamten zu unterdrücken.

In jener Zeit wurde ein Schüler *Kochs*, der Oberstabsarzt Prof. Dr. *Kirchner*, dem dieses Heft gewidmet ist, in das preußische Medizinalministerium berufen. Nunmehr beginnt eine Periode der fruchtbarsten Entwicklung der Gesundheitsverwaltung einschließlich der Gesundheitsfürsorge, die nicht zum wenigstens durch *Kirchner* veranlaßt und gefördert wurde. Ich darf daran erinnern, wie damals die Bekämpfung übertragbarer Krankheiten dem neuen Stand der medizinischen Wissenschaft entsprechend mit der Seuchengesetzgebung des Reiches und der Länder geregelt und zur Ermöglichung dieser neuzeitlichen Bekämpfungsmaßnahmen eine entsprechende Reform der preußischen Medi-

zinalverwaltung, besonders in der Kreisinstanz durch Bereitstellung von leistungsfähigen, ausreichend besoldeten Gesundheitsbeamten durchgeführt worden ist. Beides Großtaten, die in der Geschichte des deutschen Medizinalwesens unvergessen bleiben.

Gerade die Lehre *Kochs* von der Erfassung der Krankheitserreger und deren Träger mußte darauf hinweisen, daß es notwendig sei, durch geeignete Einrichtungen an diese Träger heranzukommen, sie zu erfassen, aus ihrer sozial ungünstigen Umgebung herauszunehmen oder ihre Verhältnisse so zu gestalten, daß man der Krankheit Herr werden konnte und die Familienangehörigen vor Übertragung bewahrte. Dann wurden die Tuberkulosefürsorgestellen in Deutschland von *Pütter* begründet und auf *Kirchners* Veranlassung amtlich empfohlen. Von ihnen aus wurden krankheitsverdächtige Familien systematisch versorgt und gesundheitlich beraten. Auf diese Weise wurde die Vorarbeit für die jetzt gesetzlich festgelegte fürsorgerische Bekämpfung der Tuberkulose geleistet. Die Organisation der Tuberkulosefürsorge ist dann vorbildlich geworden für die Organisation der Fürsorge für die Geschlechtskranken, der Alkoholkranken, der Säuglings- und Kleinkinderfürsorge, der Krüppelfürsorge, der Psychopathenfürsorge usw.

Inzwischen waren auch die preußischen Medizinalbeamten nicht müßig gewesen, da sie im Hinblick auf ihre Dienststellung am besten beurteilen konnten, wo das fürsorgerische Element einsetzen mußte. Sie lernten die breiten Schichten der Bevölkerung und ihre gesundheitlichen Bedürfnisse auf ihren Dienstreisen kennen und konnten in ihrem Dienstbereich fürsorgerische Maßnahmen anregen. Manche gingen selbständig organisatorisch vor und veranlaßten die Begründung von Fürsorgeeinrichtungen bei den Gemeinden oder Gemeindeverbänden. Einem Kreisphysikus (Kreis Liebenwerda) z. B. war es aufgefallen, daß die Versorgung von Mutter und Kind bei den Entbindungen in seinem ländlichen Kreise nicht ausreichend war, und daß die Lage der nach dieser Richtung hin berufensten Fürsorgerinnen, der Hebammen, einer Besserung bedürfe. Denn sie mußten auch die berufenen Fürsorgerinnen für die Kinder im ersten Lebensjahre sein. Er schuf daher im Jahre 1896 das sogenannte Liebenwerdaer System der Hebammenversorgung durch die Hebammenbezirkseinteilung für den ganzen Kreis, die Anstellung aller Hebammen des Kreises als Bezirkshebammen und Gewährung eines Mindesteinkommens an jede Hebamme mit Ruhegehalt und sonstige Vergünstigungen. Dieses System wurde damals durch freiwillige Entschließung des Kreises eingeführt. Jetzt ist es in seinem Grundgedanken durch das preußische Hebammengesetz vom 20. Juli 1922 sanktioniert.

In ähnlicher Weise wurde die Krankenfürsorge durch Begründung von Kreiskrankenanstalten und Krankentransporteinrichtungen, durch

Einrichtungen für die erste Hilfe, durch Krankenpflegestationen, auch die Jugendfürsorge durch Maßnahmen und Organisationen zum gesundheitlichen Schutz und zur Förderung der Jugend seitens der Regierungsmedizinalräte und der Kreisärzte ausgestaltet.

In dieser Zeit begann man auch in den Kreisen der Kommunalhygieniker und Sozialpolitiker die Einflüsse der sozialen Verhältnisse auf die öffentliche Gesundheit und damit auch auf die Volkswirtschaft mehr als bisher zu beachten und aus der ärztlichen Wissenschaft, besonders aus der Gesundheitswissenschaft einen besonderen Zweig zu bearbeiten, der jene Einflüsse erforschte, ihre schädigende Einwirkung auf die Volksgesundheit zu bekämpfen und ihrer Einwirkung vorzubeugen suchte. Die Benennung dieses Arbeitsgebiets schwankte zunächst noch, auch in der amtlichen Benennung. Die einen nannten es „soziale Medizin", andere „soziale Hygiene". Den ersten Lehrauftrag, der in dieser Richtung an der Berliner Universität und wohl überhaupt an den preußischen Universitäten erteilt wurde, erhielt der damalige Geh. Obermedizinalrat Prof. Dr. *Kirchner*, und zwar für „soziale Medizin", in dem damals umfassenden Sinne: die Beziehungen der sozialen Verhältnisse zur Gesundheit der breiten Volksmassen und die hieraus zu entnehmenden Schlußfolgerungen vorzutragen und Anregungen zu geben.

Heute hat sich allgemein die Bezeichnung *soziale Hygiene* (soziale Gesundheitswissenschaft) durchgesetzt, als eine Arbeitsgemeinschaft zwischen der Hygiene und der Volkswirtschaftslehre, die den schädlichen Einwirkungen der sozialen Einflüsse auf die Volksgesundheit nachzugehen sucht und sie zum Gegenstand ihrer besonderen Forschung macht. Aus dieser Forschung und der praktischen Erfahrung heraus ergeben sich Grundlinien und Maßnahmen, durch die jene schädigenden Einflüsse bekämpft und verhütet werden. Die so aufgebaute praktische Arbeit der sozialen Hygiene nennen wir heute „*Gesundheitsfürsorge*". An zahlreichen deutschen Universitäten sind neuerdings auch dementsprechend besondere Lehraufträge für „soziale Hygiene" erteilt, damit die Studierenden von den Grundlehren dieses für die Volksgesundheit jetzt besonders wichtigen Zweiges der Gesundheitswissenschaft Kenntnis erhalten können.

Unter „sozialer Medizin" wird heute dagegen allgemein nur die „Versicherungsmedizin" verstanden, wie sie die bei der staatlichen und privaten Versicherung beschäftigten Ärzte ausüben. Da diese Ausübung meist in Sachverständigentätigkeit besteht, so hat sie nahe Beziehungen zu der gerichtsärztlichen Tätigkeit. Die Lehraufträge für soziale Medizin sind daher jetzt zumeist an die Universitäts-Fachvertreter für gerichtliche Medizin erteilt.

Was die Bezeichnung *Gesundheitsfürsorge* im besonderen angeht, so ist sie schon in den ersten Jahren dieses Jahrhunderts von den ver-

schiedensten Stellen aus gebraucht worden. Als ich Mitglied des Preuß. Medizinalministeriums (damals das Kultusministerium) geworden war, hatte ich u. a. die Krankenfürsorge, Säuglings- und Kleinkinderfürsorge sowie die Krüppelfürsorge zu bearbeiten und wurde vom Herrn Minister *von Studt* beauftragt, an der Bildung einer Organisation für die gesundheitliche Jugendfürsorge teilzunehmen. Dieser Auftrag wurde dadurch erledigt, daß im Frühjahr 1905 bei dem deutschen Zentralverein für Jugendfürsorge gegenüber der bisher von diesem Verein ausschließlich im gesetzlichen und erzieherisch-ethischen Sinne betriebenen Jugendfürsorge eine besondere Abteilung für die Gesundheitsfürsorge der Jugend gebildet wurde. Diese Abteilung hat damals bereits in Unterabteilungen alle Zweige der gesundheitlichen Jugendfürsorge systematisch bearbeitet, die jetzt allgemein anerkannt sind: Mutter- und Säuglingsschutz, Kleinkinderfürsorge, Schulkinderfürsorge, Tuberkulosefürsorge, Krüppelfürsorge usw. Etwas später, 1907, hatte der damalige Kreiswundarzt Dr. *Ascher* in Königsberg die Bildung einer Provinzialstelle für Gesundheitsfürsorge angeregt. Und so mag die Bezeichnung, weil überall als Bedürfnis empfunden, noch an manchen Stellen unabhängig von den erwähnten Stellen hervorgetreten sein.

Die neuzeitliche „Gesundheitsfürsorge" ist inzwischen systematisch fortentwickelt. Sie baut sich auf in zwei Hauptgruppen: einmal nach der Arbeit an den Altersklassen des Objektes, sodann zur Verhütung und Bekämpfung bestimmter Schäden für alle Altersklassen. Die erste Gruppe beginnt mit dem frühesten Kindesalter bis zum Ablauf des ersten Lebensjahres (Schwangerenfürsorge, Mutterhilfe, Entbindungshilfe, einschließlich des Hebammenwesens, Wochenpflege, Säuglingsschutz, das erforderliche Pflege- und Fürsorgepersonal); es folgt die Fürsorge für das Kleinkind vom 2.—6. Lebensjahre (Kinderbewahranstalten, Krippen, Kinderasyle, Kinderheilstätten, das erforderliche Personal), für das schulpflichtige Alter vom 6.—14. Lebensjahre (Schularzt, Schulpflegerin, Schulfürsorgerin, Schulturnen, -spiele, -bäder, -speisungen, Waldschulen, orthopädisches Turnen, Schulzahnpflege, Hilfsschulen, Ferienkolonien, Kinderkrankenanstalten); für Schulentlassene vom 14.—21. Lebensjahre (Jugendpflege, körperliche Ertüchtigung, Berufsberatung, gesundheitlicher Unterricht, auch sexuelle Aufklärung, gesundheitlicher Schutz der arbeitenden und erwerbenden Jugend); endlich die allgemeine gesundheitliche Fürsorge für Erwachsene, die Arbeiter- und Arbeiterinnenfürsorge (Schutz gegen gesundheitliche Gefahren bei der Arbeit und durch die Arbeit, Fürsorge für Erkrankte, Unfallverletzte und Invalide über die gesetzliche Fürsorge nach der R.V.O. hinaus, Volksspeiseanstalten, -badeanstalten, gesundheitliche Belehrung der Bevölkerung, Arbeitersamariterwesen, Familiengärten, Kleinsiedlung).

Alle Altersklassen umfassende Gebiete der Gesundheitsfürsorge sind: die Krankenfürsorge (Gemeindepflegestationen, Pflegepersonal, Armenarzt, Depot für Krankenpflege, Arzneiabgabestellen, Krankenanstalten, Einrichtungen des Rettungswesens und der ersten Hilfe, Krankentransport); die Tuberkulosebekämpfung, die Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten, der Krebskrankheit, der Alkoholschäden, des Krüppelelends; die Fürsorge für Taubstumme, Blinde, Idioten, Epileptische; die Psychopathenfürsorge und die Irrenfürsorge außerhalb der Anstalten.

Jede Arbeit auf dem Gebiete der Gesundheitsfürsorge, jedes Vorgehen zur Bekämpfung und Ausheilung der schweren Gesundheitsschäden, die soziales Elend und wirtschaftliche Not dem Volkskörper gebracht haben, werden nur dann Aussicht auf Erfolg haben, wenn sie von ausreichend vor-, aus- und fortgebildeten Berufsarbeitern getragen und von einer wissenden Bevölkerung willig aufgenommen werden. Deshalb die Notwendigkeit einer *geeigneten Aus- und Fortbildung der Ärzte und der ärztlichen Beamten* einerseits sowie eine *geeignete gesundheitliche Belehrung der Bevölkerung andererseits.* Auch dieser Gedanke ist bereits in den ersten Jahren dieses Jahrhunderts durch die preußische Medizinalverwaltung unter *Kirchners* Leitung unablässig verfolgt worden. Die neuzeitlich umgestaltete Prüfungsordnung für Ärzte vom 28. Mai 1901 und die für Zahnärzte vom 15. März 1909 stammen in der Hauptsache aus *Kirchners* Feder. Die Prüfungsordnung und die Dienstanweisung für die preußischen Kreisärzte wurden im Sinne einer Vorbereitung und Heranziehung der preußischen Medizinalbeamten für ihre Betätigung auf dem Gebiete der Gesundheitsfürsorge ergänzt und umgearbeitet. Auch die Fortbildung der Ärzte und beamteten Ärzte wurden unter *Kirchners* Führung in Preußen wesentlich gefördert und in sozial-hygienischem Sinne ausgestaltet. Das Zentralkomitee für die ärztliche Fortbildung in Preußen wurde begründet und hat mit seinen Provinzialausschüssen in der Richtung der allgemeinen ärztlichen Fortbildung wie namentlich auch in sozialhygienischer Beeinflussung der Ärzte anerkennenswerte Erfolge erzielt. Von ihm aus ist die Organisation der ärztlichen Fortbildung in ganz Deutschland angeregt und gefördert worden. Besonders sorgfältig ist seit *Kirchner* auch auf die Fortbildung der beamteten Ärzte, als der berufensten Träger der öffentlichen Gesundheitspflege und der Gesundheitsfürsorge, von seiten der preußischen Medizinalverwaltung hingewirkt worden. In den letzten Jahren vor dem Weltkriege wurden außer den regelmäßigen Fortbildungskursen in der allgemeinen Hygiene, der gerichtlichen Medizin und der Staatsarzneikunde für Medizinalbeamte besondere Lehrgänge in der sozialen Hygiene (Gesundheitsfürsorge, Gewerbe- und Fabrikhygiene) und in der sozialen Versicherung veranstaltet.

Im Einvernehmen und in enger Arbeitsgemeinschaft mit den zuständigen Wohlfahrtsvereinen wurde ferner die gesundheitliche Belehrung der Bevölkerung in die Wege geleitet. Die Beziehungen der sozialen Verhältnisse zur Gesundheit der Bevölkerung hatte *Kirchner* als einer der ersten in Wort und Schrift verkündet. Auf diesen Anfängen gründen sich die verstärkten Arbeiten, die nach dem Weltkrieg zunächst in Preußen, sodann in den übrigen Ländern auf dem Gebiete der gesundheitlichen Aufklärung der Bevölkerung in Angriff genommen wurden. Im Frühjahr 1919 rief die Volksgesundheitsabteilung des preußischen Wohlfahrtsministeriums eine besondere Zentralorganisation ins Leben, die der Erhaltung und Förderung der Volksgesundheit durch weitgehende Unterweisung der breiten Volksmassen in hygienischen Fragen obliegen sollte. Es wurde der *Preußische Landesausschuß für hygienische Volksbelehrung* begründet, zugleich mit der weiteren Aufgabe: medizinische Lehrmittel und Lehrmethoden auf fach- und populärwissenschaftlichem Gebiete bereitzustellen, vorhandene und neu erscheinende Lehrmittel für die hygienische Volksbelehrung zu prüfen und sie, wenn sie sich eignen, im Sinne der gesundheitlichen Aufklärung zu empfehlen. Der Landesausschuß hat sich deshalb mit den auf den verschiedenen Teilgebieten der sozialen Hygiene bereits tätigen Vereinen und Gesellschaften sowie den an der hygienischen Volksaufklärung interessierten Behörden, Universitätskreisen und Einrichtungen Preußens zu gemeinsamer planmäßiger Tätigkeit verbunden. Insbesondere wurde die Mitarbeit der sozialhygienischen Fachverbände (Deutsche Vereinigung für Säuglings- und Kleinkinderschutz, Deutsche Vereinigung für Krüppelfürsorge, Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose, Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten, Deutscher Verein gegen den Mißbrauch geistiger Getränke) und des Deutschen Vereins für Volkshygiene erbeten und erreicht. In den Provinzen wurde der Landesausschuß von besonderen Provinzialausschüssen unterstützt, dessen Funktionen das Provinzialwohlfahrtsamt übernommen hat, wo ein solches vorhanden ist. In den Kreisen sind Träger der hygienischen Volksbelehrung: das Wohlfahrtsamt und der Kreisarzt, in größeren Städten: der Stadtarzt mit dem Kreisarzt.

Eine verheißungsvolle Arbeit hat der Landesausschuß in den Kreisen der Volksschullehrer begonnen. Zunächst sind Musterlehrgänge in Berlin für solche Lehrer abgehalten worden, die in ihren Provinzen und Kreisen als Belehrende wirken sollen. Dann sind ähnliche Lehrgänge auch in einzelnen Provinzen abgehalten worden. Auf diesem Wege soll mit besonderer Sorgfalt weitergearbeitet werden.

In ähnlicher Weise wie der Preußische Landesausschuß sind auch in den meisten übrigen Ländern Deutschlands Landesausschüsse für hygienische Volksbelehrung begründet worden, die dann in einem

Reichsausschuß für hygienische Volksbelehrung mit dem Sitz in Dresden ihre Spitze gefunden haben.

Neuerdings hat auch das *Deutsche Rote Kreuz*, das seine Zweigvereine überall, auch in den kleinsten Landesteilen Deutschlands hat, sich der hygienischen Volksbelehrung seiner Mitglieder gewidmet, um mit den staatlichen und kommunalen Behörden einerseits und mit den oben erwähnten sozialhygienischen Fachverbänden und den Landesausschüssen für hygienische Volksbelehrung anderseits auch auf diese Weise zur Hebung der Volksgesundheit beizutragen. Es veranstaltet in den verschiedensten Landesteilen zunächst für die Mitglieder der Roten-Kreuz-Organisationen des Vortragsortes und seiner Umgebung, dann auch für die Bevölkerung überhaupt „sozialhygienische Lehrgänge", die einen Überblick über die wichtigsten Gebiete der Gesundheitsfürsorge, über die Mittel zur Verhütung und Bekämpfung der Gesundheitsschäden und über die Faktoren geben sollen, die auf diesem Gebiete arbeiten, sowie darüber, wie diese Faktoren zusammenarbeiten müssen, um die beste Wirkung zu erzielen.

So sind verheißungsvolle Anfänge auf dem wichtigen Gebiet der gesundheitlichen Volksbelehrung gemacht worden, die bei zweckmäßiger Verwendung der gewonnenen Erfahrung nach und nach immer wirkungsvoller gestaltet werden können und für eine erfolgreiche Nutzbarmachung der Gesundheitsfürsorge unerläßlich sind.

Der vorstehende Rückblick und Überblick zeigt, daß die *Gesundheitsfürsorge* im neuzeitlichen Sinne nicht erst ein Produkt des Weltkrieges, des Umsturzes oder der Nachkriegszeit ist, sondern daß sie von weitschauenden und zielbewußten Männern der ärztlichen Wissenschaft und der Medizinalverwaltung schon in den letzten Jahren des vorigen Jahrhunderts und in den ersten Jahren dieses Jahrhunderts als notwendig erkannt, vorbereitet und sogar systematisiert worden ist. Diese sozialhygienischen Vorkämpfer, die allerdings die Bezeichnung „Sozialhygiene" nicht gebrauchten, erkannten sehr klar, daß die öffentliche Gesundheitspflege auf dem Wege der sanitätspolizeilichen Auswirkung allein für alle Verhältnisse nicht ausreichend gefördert und erhalten werden kann, daß sie vielmehr durch die fürsorgerische und pflegerische Arbeit der „Gesundheitsfürsorge" ergänzt werden muß. Die großartigen Errungenschaften der Hygiene und Bakteriologie werden durch diese Feststellung in keiner Weise herabgemindert, sondern vielmehr noch besser beleuchtet, denn nur durch sie ist es möglich gewesen, die fürsorgerische Seite der öffentlichen Gesundheitspflege an der richtigen Stelle und zur rechten Zeit anzusetzen. Nicht jeder Arzt eignet sich zur praktischen Tätigkeit in der „Gesundheitsfürsorge". Von denen aber, die sich dazu eignen, werden die am besten arbeiten, die auch in den wissenschaftlichen Grundfächern der öffentlichen

Gesundheitspflege am besten bewandert sind. Wie die Dinge heute liegen, kann die öffentliche Gesundheitspflege ohne die „Gesundheitsfürsorge“ nicht den erwünschten Erfolg haben; die notwendigen Voraussetzungen für eine gute Gesundheitsfürsorge sind ausreichende Kenntnisse in der Hygiene und Bakteriologie. Die Staats und Gemeindebehörden sowie die karitativen Wohlfahrtseinrichtungen werden gut tun, diese Gedanken bei der Anstellung ihrer beamteten Ärzte, ihrer Fürsorgeärzte und ihres sonstigen Fürsorgepersonals nicht außer acht zu lassen.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Jena.)

Die Typhussterblichkeit des männlichen und weiblichen Geschlechts in Preußen vor und nach dem Weltkriege.

(Ein Beitrag zur Bewertung der Typhusschutzimpfung).

Von

Prof. Dr. R. Abel.

I.

Die Beteiligung der beiden Geschlechter an der Typhussterblichkeit in Preußen hat seit dem Jahre 1917 eine vollkommene Umkehrung erfahren. Während nämlich vor dem Kriege und bis in die ersten Kriegsjahre hinein das männliche Geschlecht regelmäßig Jahr für Jahr eine höhere Typhussterbeziffer aufwies als das weibliche Geschlecht — die Zahl der Typhussterbefälle auf je 10 000 Lebende jedes der beiden Geschlechter bezogen —, überwiegt seit 1917 bis einschließlich 1922 (für 1923 stehen die statistischen Zahlen noch aus) die Typhussterbeziffer des weiblichen Geschlechtes über die des männlichen.

Im gesamten Deutschen Reiche liegen die Verhältnisse anscheinend ebenso. Die mir hierfür zur Verfügung stehenden Zahlen in den Medizinalstatistischen Mitteilungen aus dem Reichsgesundheitsamt, in den Sonderbeilagen zu den Veröffentlichungen desselben Amtes über die Ergebnisse der Todesursachenstatistik im Deutschen Reiche und in den einzelnen Jahrgängen vom Statistischen Jahrbuch des Deutschen Reichs sind aber so stark abgerundet und reichen noch so wenig weit in die Nachkriegsjahre, daß ihre Verwendung Schwierigkeiten bereitet. Die hier gemachten Ausführungen beschränken sich daher auf Preußen, das, da es nach dem Versailler Frieden und den ihm folgenden Gebietsabtrennungen immer noch etwa zwei Drittel der Einwohnerzahl des ganzen Reichsgebietes umfaßt, genügend große Typhussterbezahlen zur Ableitung von Schlußfolgerungen liefert. Die im folgenden gebrachten Zahlen sind entnommen aus den Medizinalstatistischen Nachrichten, herausgegeben vom Preußischen Statistischen Landesamt. Für die letzten Jahre bis einschließlich 1922 hatte das Statistische Landesamt die Liebenswürdigkeit, auf meine Bitte mir die nicht oder noch nicht veröffentlichten Zahlen zusammenstellen zu lassen. Ich benutze die Gelegenheit, dem Amte verbindlichst für sein Entgegenkommen zu danken.

Die Tabelle I gibt zunächst eine Übersicht über die anteiligen Sterbeziffern aller Altersklassen des männlichen und weiblichen Geschlechts an Typhus auf je 10 000 Lebende in Preußen für die Jahre 1905—1922. In der Tabelle sind die Zahlen des Geschlechts, das die höheren Werte aufweist, durch Fettdruck hervorgehoben.

Tabelle I.

Auf je 10 000 Lebende männlichen oder weiblichen Geschlechts in allen Altersklassen starben an Typhus in Preußen 1905—1922:

Jahr	Männlich	Weiblich	Jahr	Männlich	Weiblich
1905	**0,75**	0,73	1914	**1,47**	0,34
1906	**0,68**	0,62	1915	**1,77**	0,46
1907	**0,59**	0,55	1916	**0,52**	0,43
1908	**0,56**	0,52	1917	0,79	**0,96**
1909	**0,53**	0,45	1918	0,84	**0,97**
1910	**0,52**	0,44	1919	0,65	**0,82**
1911	**0,68**	0,54	1920	0,52	**0,64**
1912	**0,42**	0,35	1921	0,46	**0,53**
1913	**0,37**	0,32	1922	0,32	**0,35**

Man sieht, daß bis zum letzten Friedensjahre 1913 die Typhussterbeziffer der Männer stets höher ist als die der Frauen. Nimmt man den Durchschnitt der letzten 6 Friedensjahre 1908—1913, so ist die Typhussterbeziffer für die Männer 0,513 auf je 10 000 Lebende, die für die Frauen 0,437, der Unterschied also ein Mehr von 0,076 auf seiten der Männer.

In den ersten beiden Kriegsjahren 1914 und 1915 erhöht sich die Sterbeziffer der Männer weit über die der Frauen; auch im 3. Kriegsjahre 1916 bleibt sie noch größer als die der Frauen. Als Durchschnitt für die drei Jahre 1914—1916 ergibt sich eine Typhussterbeziffer für die Männer von 1,25 auf je 10 000 Lebende gegen 0,41 für die Frauen, also ein Mehr von 0,84 zuungunsten der Männer.

Vom Jahre 1917 ab setzen die Zahlen in der Reihe um, d. h. die höheren Werte erscheinen jetzt bei den Frauen und zwar bis 1922 fortdauernd. Berücksichtigt man nur die 4 Nachkriegsjahre von 1919 bis 1922, so berechnet sich für die Männer ein Jahresdurchschnitt von 0,487 Typhussterbefällen auf je 10 000 Lebende, für die Frauen dagegen ein solcher von 0,585 oder ein Mehr auf seiten der Frauen von 0,098. Das ist also ein höheres Mehr jetzt auf seiten der Frauen, als es vor dem Kriege (1908—1913 mit 0,076) auf seiten der Männer bestanden hatte.

Von Zufälligkeiten bei diesen Erscheinungen zu sprechen, geht nicht an. Dazu sind, wennschon der Typhus als Todesursache in der Gesamtheit der Bevölkerung keine sehr große Bedeutung hat, die in Frage kommenden absoluten Todeszahlen an Typhus zu erheblich und die

Veränderungen in der Beteiligung der beiden Geschlechter an der Typhussterblichkeit zu gleichmäßig.

Um ein Bild über die den Berechnungen zugrunde liegenden Typhussterbefälle zu geben, ist die Tabelle II beigefügt. Tabelle IIa gibt noch besonders an, wieviel Typhussterbefälle in den 5 Kriegsjahren 1914—1918 auf Heer und Marine einerseits und auf die Zivilbevölkerung andererseits entfielen.

Tabelle II.

Absolute Zahlen der Typhussterbefälle in Preußen 1905—1922.

Jahr	Männlich	Weiblich	Zusammen	Jahr	Männlich	Weiblich	Zusammen
1905	1366	1364	2730	1914	3060	725	3785
1906	1249	1170	2419	1915	3705	975	4680
1907	1108	1060	2168	1916	1091	918	2009
1908	1057	1008	2065	1917	1636	2089	3725
1909	1022	889	1911	1918	1724	2103	3827
1910	1016	873	1889	1919	1218	1693	2911
1911	1359	1103	2462	1920	944	1248	2192
1912	862	718	1580	1921	856	1073	1929
1913	768	665	1433	1922	584	685	1269

Tabelle IIa.

Absolute Zahlen der Typhussterbefälle in Preußen 1914—1918 insgesamt und in ihrer Verteilung auf Heer und Marine einerseits, auf die Zivilbevölkerung anderseits.

Jahr	Insgesamt	Davon Heer und Marine	Zivilbevölkerung		
			Männlich	Weiblich	Zusammen
1914	3785	1941	1119	725	1844
1915	4680	2711	994	975	1969
1916	2009	451	640	918	1558
1917	3725	475	1161	2089	3250
1918	3827	444	1280	2103	3383

Wie aus den Tabelle entnommen werden kann, handelt es sich auch in den Jahren mit geringster Sterblichkeit noch um weit über 1000 Typhustodesfälle, in schlechteren Jahren um Zahlen bis zu 3000, ja 4000 Fällen und darüber, so daß also Zufälligkeiten auszuschließen sind. Es müssen vielmehr besondere Gründe vorhanden sein, weshalb die Frauen seit 1917 eine höhere Typhussterbeziffer aufweisen als die Männer.

Welcher Art können diese Gründe sein?

Offensichtlich kann das seit 1914 infolge der Kriegsverluste der Männer noch stärker als im Frieden hervortretende Überwiegen des Anteils der Frauen in der Gesamtbevölkerung gegenüber den Männern eine Rolle nicht spielen, weil die in Tabelle I angegebenen, unseren Erwägungen als Grundlage dienenden Zahlen ja Verhältniszahlen darstellen, d. h. auf je 10000 Lebende männlichen oder weiblichen Geschlechts berechnet sind.

Auch in der Verkleinerung der Grenzen des preußischen Staatsgebietes während der letzten Jahre kann eine Ursache für die Sterblichkeitsverschiebung nicht gefunden werden. Es liegt kein statistischer Anhalt dafür vor, daß etwa in den durch den Krieg verloren gegangenen Gebietsteilen der Provinzen Posen, Westpreußen, Schlesien, Schleswig-Holstein, Rheinland die Männersterblichkeit an Typhus früher so überragend gewesen wäre, daß nun nach Abtrennung dieser Landesteile im übrigen Staatsgebiet die Frauen den Vorrang in der Typhussterbeziffer zeigen müßten. Einer solchen Vermutung würde, abgesehen von allen anderen, auch schon der Umstand widersprechen, daß das Überwiegen der Frauen in den Typhustodesfällen bereits 1917 beginnt, während die Landesverluste erst von 1919 ab in der Statistik hätten bemerkbar werden können.

Ebenfalls nicht ernstlich in Betracht kommen kann die Vermutung, es hätten vielleicht in den letzten Jahren Arten der Typhusübertragung vorgeherrscht, die den Frauen gefährlicher werden als den Männern, also z. B. Milchepidemien, von denen es ja bekannt ist, daß sie die reichlicher Milch genießenden Frauen (und Kinder) meist mehr erfassen als die Männer. Für eine besondere Häufigkeit solcher Epidemien fehlen alle Nachrichten, sowohl in den amtlichen Jahresberichten über das Gesundheitswesen des preußischen Staates wie im sonstigen Schrifttum.

Eher ließe sich annehmen, daß das Eindringen der Frau in Männerberufe, das im Laufe des Krieges sich so sehr verstärkt und über den Krieg hinaus bis heute noch in gewissem Umfange erhalten hat, das weibliche Geschlecht nun auch einer erhöhten Typhusinfektionsgefahr ausgesetzt hat, wie sie früher so stark nur den Mann bedrohte. Dabei müßte dann, um das Überwiegen der Frauensterblichkeit an Typhus zu erklären, zugleich noch vorausgesetzt werden, daß die körperlich schwächere Frau der Typhuserkrankung leichter zum Opfer fällt als der Mann. Man wird sich indes vor Augen halten müssen, daß eine Reihe von Berufen, die den Mann besonders durch Typhus gefährden, so die Beschäftigung mit Dungstoffen als Landarbeiter, als Kanalarbeiter, als Grubenreiniger für die Frau heute nicht stärker als früher in Betracht kommen; daß ferner der Verkehr in Gastwirtschaften und sonstige Gelegenheiten zur Aufnahme infektionsverdächtiger Stoffe in den Magendarmkanal auch für die berufstätige Frau niemals die Bedeutung gewinnen wie für den Mann. Schwerlich wird die 1917 einsetzende beträchtliche Zunahme der Typhussterblichkeit unter den Frauen gegenüber den früheren Jahren, die bis 1922 fortgesetzt die Typhussterbezahlen der Männer hinter sich läßt, allein in den veränderten Berufsverhältnissen hinreichende Begründung finden können. Je mehr man sich in den Gegenstand vertieft, um so stärker muß sich vielmehr der Gedanke aufdrängen, ob die seit 1917 bemerkbare höhere Typhussterbe-

ziffer der Frauen gegenüber den Männern nicht am Ende damit zusammenhängt, daß die Frauen bis auf geringfügige Ausnahmen (Krankenschwestern usw.) des spezifischen Schutzes gegen den Typhus entbehren, der einem sehr großen Teil der Männer durch die seit Ende 1914 bei Heer und Marine nach und nach durchgeführte und oft wiederholte Schutzimpfung zuteil geworden ist.

Zu Vermutungen, daß der Impfschutz in die Frage hineinspielt, muß schon die eigenartige Erscheinung Anlaß geben, daß, wie aus Tabelle IIa ersichtlich, in den Jahren 1917 und 1918, als beim Heer der Typhus als Todesursache schon sehr zurückgetreten war, im Gegensatz dazu bei der männlichen Zivilbevölkerung die Zahl der Typhustodesfälle im Vergleich zu den vorausgehenden Jahren anstieg. Die männliche Zivilbevölkerung in jenen Jahren war bis auf die durch Kriegsfolgen heeresuntauglich gewordenen und die vom Heere zu Ziviltätigkeiten beurlaubten Leute ungeimpft, also in der gleichen Lage wie die Frauen. Indessen könnte eingewendet werden, daß zu jener Zeit in der Heimat die Typhusgefahr überhaupt höher gewesen sein möchte als an den Kampffronten und in der Etappe, so daß sich dadurch die höhere Typhussterblichkeit der Männer in der Heimat erkläre. So unwahrscheinlich eine solche Vermutung auch sein mag, statistisch widerlegen läßt sie sich nicht.

Klarheit schaffen kann, wie so oft bei der Auswertung statistischen Materials, auch in der uns beschäftigenden Frage die Zerlegung der Gesamtzahlen in Untergruppen. Und zwar kommt in unserem Falle die Teilung nach Altersklassen in Betracht. Ist die stärkere Typhussterblichkeit der Frauen durch den Mangel des Impfschutzes verursacht, so muß der Sterblichkeitsunterschied zwischen ihnen und den Männern in denjenigen Altersklassen hervortreten, in denen der größte Teil der Männer Impfschutz erhalten hat, d. h. also in den Altersklassen, die das 18. bis 45. Lebensjahr in sich begreifen. In den übrigen Altersklassen dürfen andere Unterschiede, als sie schon früher vorhanden waren, sich nicht zeigen.

II.

Die Tabelle III bringt das nach dem Vorausgeschickten für die Prüfung erforderliche Zahlenmaterial aus den Altersklassen von über 5—70 Jahren bei. Die Einteilung der Altersklassen in 5- oder 10jährige Abschnitte ist die in der Bevölkerungsstatistik übliche. Fortgelassen ist das Alter bis zu 5 Jahren, weil in ihm der Typhus (zumindest als Todesursache) zu wenig Bedeutung hat. Die Altersklasse vom 3. bis 5. Lebensjahre beispielsweise weist in den ganzen 15 Jahren von 1908—1922 insgesamt nur 530 Typhustodesfälle auf, während die folgende Altersklasse, über 5—10 Lebensjahre, doch schon 1760 Fälle umfaßt. (Die höchsten Zahlen

Tabelle III.

Auf je 10 000 Lebende männlichen oder weiblichen Geschlechtes in den verschiedenen Altersklassen starben an Typhus in Preußen 1908—1922:

Jahr	Altersklassen ü. 5—10 Jahren		über 10—15 J.		über 15—20 J.		über 20—25 J.		über 25—30 J.		über 30—40 J.		über 40—50 J.		über 50—60 J.		über 60—70 J.	
	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.
1908	0,24	**0,34**	0,34	**0,53**	0,75	**0,84**	**0,88**	0,73	**0,83**	0,60	**0,86**	0,65	**0,59**	0,52	**0,67**	0,47	**0,38**	**0,38**
1909	0,23	**0,25**	0,33	**0,45**	**0,72**	0,71	**0,87**	0,61	**0,77**	0,60	**0,79**	0,56	**0,60**	0,44	**0,62**	0,41	**0,49**	0,45
1910	0,18	**0,23**	0,34	**0,43**	**0,77**	0,65	**0,93**	0,67	**0,77**	0,62	**0,64**	0,59	**0,66**	0,42	**0,57**	0,38	**0,47**	0.39
1911	**0,26**	**0,26**	0,39	**0,46**	**1,00**	0,79	**1,17**	0,75	**1,04**	0,89	**1,00**	0,75	**0,76**	0,45	**0,68**	0,56	**0,47**	0,43
1912	**0,24**	0,20	**0,34**	0,32	**0,62**	0,49	**0,78**	0,49	**0,63**	0,61	**0,50**	0,39	**0,48**	0,38	**0,43**	0,37	0,24	**0,36**
1913	**0,18**	0,17	0,19	**0,37**	**0,58**	0,44	**0,63**	0,42	**0,52**	0,47	**0,44**	0,38	**0,48**	0,27	**0,45**	0,33	**0,34**	0,28
1914	**0,20**	0,19	0,32	**0,35**	**1,17**	0.52	**5,39**	0,45	**4,82**	0,42	**2,23**	0,46	**0,65**	0,31	0,33	**0,40**	**0,44**	0,38
1915	0,19	**0,24**	0,35	**0,41**	**1,48**	0,83	**6,17**	0,73	**5,06**	0,72	**3,08**	0,48	**1,17**	0,44	**0,47**	0,35	**0,39**	0,35
1916	0,22	**0,24**	0,24	**0,43**	0,79	**0,80**	**1,01**	0,69	**0,83**	0,51	**0,71**	0,53	**0,67**	0,42	**0,42**	0,32	0,32	**0,37**
1917	0,32	**0,47**	0,64	**0,84**	1,36	**1,77**	1,18	**1,79**	1,15	**1,30**	0,79	**1,04**	**0,93**	**0,93**	**0,80**	0,55	**0,67**	0,43
1918	0,42	**0,47**	0,67	**0,85**	1,77	**1,81**	1,18	**1,63**	1,09	**1,50**	0.91	**1,07**	0,81	**0,90**	**0,75**	0,57	**0,58**	0,56
1919	0,32	**0,37**	0,67	**0,77**	1,25	**1,70**	0,62	**1,40**	0,69	**0,92**	0,59	**0,86**	0,72	**0,74**	**0,64**	0,59	**0,54**	0,43
1920	**0,27**	**0,27**	0,38	**0,53**	**1,08**	1,00	0,66	**1,18**	0,51	**0,79**	0,52	**0,78**	0,54	**0,62**	0,48	**0,52**	0,41	**0,42**
1921	0,20	**0,26**	0,33	**0,34**	**0,94**	0,76	0,72	**0,82**	0,31	**0,74**	0,44	**0,64**	0,40	**0,61**	**0,50**	0,37	**0,54**	0,48
1922	0,18	**0,20**	**0,28**	0,25	**0,59**	0,51	**0,50**	0,47	0,25	**0,50**	0,24	**0,41**	0,27	**0,33**	**0,39**	0,34	**0,34**	0,28

der Typhustodesfälle liegen in den Altersklassen von 15—50 Jahren). Ebenso ist wegen der zu kleinen Zahlen das Alter über 70 Jahren unberücksichtigt geblieben (im Alter von über 70 bis zu 80 Jahren kamen in den genannten 15 Jahren zusammen nur 353 Typhustodesfälle in Preußen vor).

Durch Fettdruck hervorgerufen sind in Tabelle III wiederum die Zahlen für dasjenige Geschlecht, das den höheren Zahlenwert aufweist. Wo beide Geschlechter ausnahmsweise die gleichen Zahlen darboten, sind diese beidemal fettgedruckt worden.

Über den Verlauf der Typhussterblichkeit in den verschiedenen Altersklassen ergibt sich nun aus Tabelle III folgendes:

In der *Altersklasse von über 5—10 Jahren* ist die Typhussterbeziffer im ganzen gering; nur die Jahre 1917—1919 überschreiten das gewöhnliche Maß. Die höhere Sterbeziffer hat meist das weibliche Geschlecht. Wenn dieses seit 1915 fortgesetzt in der Sterblichkeit überwiegt, so findet sich ein Gegenstück dazu in den aufeinanderfolgenden Jahren 1908—1910. In den Jahren 1920 wie 1911 war die Sterblichkeit in beiden Geschlechtern gleich. Von bemerkenswerten Verschiebungen durch den Krieg oder nach dem Kriege kann mithin nicht gesprochen werden.

Die *Altersklasse von über 10—15 Jahren* hat schon beträchtlich höhere Typhussterbeziffern. Die Jahre 1917—1919 heben sich auch hier heraus. Bis auf zwei Ausnahmen, die sich auf die Jahre 1912 und 1922 beziehen, hat stets das weibliche Geschlecht die höheren Sterbeziffern. Wesentliche Unterschiede zwischen den früheren und späteren Jahren ergeben sich nicht.

Bei der *Altersklasse von über 15—20 Jahren* hat, mit Ausnahme des Jahres 1908, das männliche Geschlecht bis zum Jahre 1915 stets die höheren Zahlen. In den Jahren 1914—1915 ist das Überwiegen des männlichen Geschlechts besonders stark. Vom Jahre 1916 an beginnt das weibliche Geschlecht ein Mehr gegenüber den Männern zu zeigen, das bis 1919 einschließlich bestehen bleibt. Von 1920—1922 sind dann wieder die Zahlen bei den Männern höher.

Für die Erklärung dieser seit 1914 eingetretenen Verschiebungen wird sich ungezwungen folgendes anführen lassen: In den Jahren 1914 und 1915 ist die Typhussterblichkeit bei den 18—20jährigen Männern, die in den Krieg gezogen sind, hoch, und zwar, weil die Typhusimpfung noch nicht ganz durchgeführt oder noch nicht voll wirksam geworden ist. Deshalb überwiegt in diesen Jahren die Männersterblichkeit. Sie tut dies übrigens, wie noch zu zeigen sein wird, längst nicht so stark wie bei den Altersklassen von 20—25 oder von 25—30 Jahren, weil in den ersten beiden Kriegsjahren noch verhältnismäßig wenige junge Männer unter 20 Jahren in den Kriegsdienst eingetreten waren. Ihre Zahl wächst 1917 und 1918. Trotzdem aber überwiegt in diesen beiden

Jahren und auch noch 1919, also im Jahre nach der Heimkehr der Krieger, die Sterbeziffer der Frauen, weil in diesen Jahren die Typhusschutzimpfung der im Alter bis zu 20 Jahren stehenden Kriegsteilnehmer ihren vermindernden Einfluß auf die Sterblichkeit der über 15—20jährigen Männer geltend macht. Freilich ist 1916 und besonders 1917 und 1918 gegenüber den Jahren vor dem Kriege nach Ausweis von Tabelle III auch die Typhussterbeziffer der Männer in der Altersklasse von über 15—20 Jahren erhöht. Das ist aber verständlich, wenn man berücksichtigt, daß von den Männern in dieser Altersklasse die 15- und 16jährigen ja noch gar nicht heerespflichtig, also auch nicht schutzgeimpft waren, von den 17jährigen nur ein Bruchteil und von den 18- und 19jährigen wohl auch nicht alle. Diese nicht schutzgeimpften Männer in der Altersklasse von 15—20 Jahren mußten, da der Typhus während der Kriegszeit allgemein stärker im Inlande auftrat und die fragliche Altersklasse schon zu den vom Typhus stets stärker heimgesuchten mitgehört, einen höheren Anteil zu der Typhussterbeziffer beitragen als in den typhusärmeren Jahren vor dem Kriege.

Wenn seit 1920 die Typhussterbeziffer bei den Männern im Alter von über 15—20 Jahren diejenige der gleichaltrigen Frauen sogar übersteigt, so liegt auch dafür der Grund klar zutage. Es sind 1919 und 1920 die Männer, die als 18- oder 19jährige den Krieg mitgemacht hatten und schutzgeimpft waren, aus der Altersklasse von über 15—20 Jahren in die nächst höhere übergegangen und an ihre Stelle sind jüngere Jahrgänge ohne Typhusschutz nachgewachsen, so daß also Männer und Frauen in dieser Altersklasse von 15—20 Jahren nunmehr fast in gleicher Weise des Impfschutzes ermangelten und das alte Verhältnis regelmäßigen Überwiegens des männlichen Geschlechts bei der Typhussterblichkeit in dieser Altersklasse sich wieder herstellen mußte.

Die folgende *Altersklasse von über 20—25 Jahren* zeigt sehr viel einfachere Verhältnisse. Vor dem Kriege war in ihr fortgesetzt die Typhussterblichkeit bei den Männern höher. In ganz außerordentlichem Maße ist dies auch 1914 und 1915 der Fall, wobei augenscheinlich — vgl. Tabelle IIa — die Typhussterbeziffern der im Felde stehenden, noch nicht durchgeimpften Krieger die Erhöhung der Verhältniszahlen für das männliche Geschlecht bedingten. Auch 1916 übertrafen die Sterbezahlen der Männer noch die der Frauen. Es ist dies trotz der 1916 nach Tabelle IIa einsetzenden starken Abnahme der Typhussterblichkeit in Heer und Marine verständlich, weil laut der in Tabelle I und II mitgeteilten Zahlen in diesem Jahre die Typhussterblichkeit in Deutschland noch nicht hoch war. Seit 1917 überwiegen aber die Sterbeziffern, und zwar bis 1920 sehr stark, 1921 weniger, wenn auch noch erheblich. Dies läßt sich nur so verstehen, daß die Männer der Altersklasse, die ja, soweit sie irgend tauglich waren, im Heeresdienste standen oder

gestanden hatten, schutzgeimpft und damit gegen Typhus gefestigt waren. In der Tat sind für die Jahre 1919—1921 die Typhussterbeziffern der Männer in dieser Altersklasse niedriger, als sie vor dem Kriege zu sein pflegten. Nicht ohne Bedeutung wird dabei sein, daß auch die Männer, die aus der nächst jüngeren Altersklasse während der ersten Jahre nach dem Kriege in die Altersklasse von über 20 bis 25 Jahren einrückten, überwiegend Impfschutz besaßen. Erst im letzten Jahre der Statistik, 1922, tritt wieder ein leichtes Überwiegen der Todesfälle bei den Männern über die bei den Frauen ein. Es ist aber weit geringer, als je in den Jahren vor Beginn des Krieges, ein erhöhter Schutz der Männer bleibt demnach auch 1922 noch unverkennbar.

Für die *Altersklasse von über 25—30 Jahren* liegen die Dinge genau so wie bei der vorhergehenden, so daß eine Erläuterung nur das soeben Ausgeführte wiederholen könnte. Indes zeigt sich bei ihr auch im Jahre 1922 noch ein Überwiegen der Frauensterbeziffer.

Völlig das gleiche gilt auch für *die Altersklassen von über 30—40 Jahren* und die von über *40—50 Jahren*, also für die letzten, die Heeresdienstpflichtigen oder, mit anderen Worten, die gegen Typhus Schutzgeimpften umfassenden Altersgruppen. Die einzige Ausnahme besteht darin, daß bei der Altersklasse von über 40—50 Jahren das Jahr 1917 eine gleiche Sterblichkeit für Männer und Frauen darbietet und daß auch sonst in dieser Altersklasse die Sterblichkeitsunterschiede der Geschlechter von 1914 ab bis 1922 nicht so stark sich ausdrücken wie in den Jahresklassen von über 20 bis zu 40 Jahren. Das wird seine Ursache darin haben, daß im Alter von über 40 bis zu 50 Jahren die Typhussterbeziffern überhaupt nicht mehr die gleiche Höhe wie in den beiden vorausgehenden Jahrzehnten zu erreichen pflegen.

Falls man näher in die Einzelheiten eingehen will, kann man auch darauf hinweisen, daß bei der Jahresklasse von über 40 bis zu 50 Jahren in den ersten Kriegsjahren die Sterblichkeitsunterschiede zwischen Männern und Frauen längst nicht so ungünstig für die Männer sind als in den 20 vorhergehenden Lebensjahren. Das dürfte, wenn man von der, wie erwähnt, im Alter von 40—50 Jahren an sich geringeren Typhusgefährdung absieht, seinen Grund darin haben, daß bei Beginn des Krieges die höheren Jahrgänge dieser Altersklasse, nämlich die vom 46. Lebensjahre ab, nicht mehr ins Feld und die dort drohende Typhusgefährdung gelangten. Umgekehrt rücken in die Altersklasse während des Krieges und nach ihm ständig Jahrgänge von guter Durchimpfung nach, was in diesem Altersjahrzehnt — gerade entgegengesetzt den Verhältnissen in der Altersklasse von 15—20 Jahren — ein fortgesetztes Überwiegen der Frauensterbeziffern herbeiführen muß.

Mit der *Jahresklasse von über 50—60 Jahren* erreichen wir zum ersten Male eine solche, bei der die Typhusschutzimpfung der Männer keine

Rolle mehr spielt. Von den Männern dieser Altersklasse ist doch nur eine beschränkte Zahl als Offiziere oder Freiwillige ins Feld gezogen und somit der Typhusschutzimpfung teilhaftig geworden. Auch sind die bei Kriegsbeginn als 45jährige im Heeresdienst verwendeten Männer erst seit 1919 oder 1920 in die Altersklasse von über 50—60 Jahren hineingelangt. Was danach erwartet werden muß, ist tatsächlich eingetreten. Auch während der Kriegs- und Nachkriegszeit stellt sich in dieser Altersklasse ganz so, wie schon vor dem Kriege es dauernd der Fall war, die Typhussterbeziffer der Männer höher als die der Frauen. Bemerkenswert ist dabei, daß in den Jahren 1917—1919, die für die Frauen allgemein (vgl. Tabelle I) und auch in der uns beschäftigenden Jahresklasse eine Vermehrung der Typhussterbeziffern brachten, die Männer der Altersklasse die Steigung ebenfalls mitmachten. Ausnahmen von dem eben Gesagten bilden nur die Jahre 1914 und 1920. In ihnen hatten abweichend von allen anderen Jahren die Frauen etwas höhere Sterbeziffern als die Männer. Gründe dafür lassen sich nicht erkennen; vielleicht muß man Zufälligkeiten annehmen, die bei der Kleinheit der absoluten Zahlen (1914 51 m., 67 w., 1920 77 m., 89 w.) nicht ganz ausgeschlossen erscheinen.

Die letzte *Jahresklasse von über 60—70 Jahren* umfaßt, praktisch gesprochen, nur ungeimpfte Männer und natürlich, wie die vorhergehenden, auch nur ungeimpfte Frauen. Im Frieden hatten mit Ausnahme des Jahres 1912 immer die Männer höhere Typhussterbeziffern gehabt. Kriegs- und Nachkriegszeit haben darin nichts geändert, denn das 1916 und 1920 zu verzeichnende geringe Mehr an Sterbefällen bei den Frauen bedeutet im Hinblick auf die gleiche Erscheinung im Friedensjahr 1912 nichts Besonderes. Im übrigen verdient vielleicht Erwähnung, daß die allgemeine Erhöhung der Typhussterbefälle in der Heimat von 1917—1919 auch noch in dieser Altersklasse, und zwar besonders bei den Männern sich bemerkbar macht.

Fassen wir noch einmal zusammen, was sich bei der Prüfung der Typhussterbeziffern in den einzelnen Altersklassen von über 5 bis zu 70 Jahren herausgestellt hat, so ist das Ergebnis ganz eindeutig.

In denjenigen Altersklassen nämlich, in denen eine Schutzimpfung der Männer gegen Typhus während des Krieges nicht erfolgt ist — also in den 4 Altersklassen von über 5 bis zu 15 und von über 50 bis zu 70 Jahren —, hat sich während des Krieges und nach dem Kriege in der gewohnten Beteiligung des männlichen und weiblichen Geschlechts an den Typhussterbeziffern nichts geändert. In den Jahren größerer Typhussterblichkeit in der Heimat während dieser Zeit haben sich die Sterbeziffern bei beiden Geschlechtern gleichmäßig vermehrt.

Dagegen ist in den Altersklassen von 20—50 Jahren, in denen der überwiegende Teil der Männer während des Krieges gegen Typhus

schutzgeimpft worden ist, ein vollkommener Wandel seit dem Jahre 1917, andauernd bis 1922 einschließlich, vor sich gegangen. Seitdem nämlich ist die früher stets vorhandene Mehrsterblichkeit der Männer an Typhus abgelöst worden durch eine anhaltende Mehrsterblichkeit der Frauen. (Die geringfügigen und daher belanglosen Ausnahmen für das Jahr 1922 in der Altersklasse 20—25 Jahre und für das Jahr 1917 in der Altersklasse 40—50 Jahre sind oben näher beleuchtet worden.)

Eine Mittelstellung, die sich sehr gut in das Bild einpaßt, nimmt die Altersklasse von 15—20 Jahren ein. Hier zeigt sich von 1917—1919 eine Mehrsterblichkeit der Frauen an Stelle der vorher stets vorhandenen Mehrsterblichkeit der Männer als Folge der Schutzimpfung zahlreicher Männer in den älteren Jahrgängen dieser Altersklasse. Als aber seit 1920 neue ungeimpfte Männerjahrgänge in diese Altersklasse nachwachsen und die Schutzgeimpften aus ihr verschwinden, kehrt sich das Verhältnis wieder um, die Männersterblichkeit gewinnt aufs neue den Vorrang.

Tabelle IV.

Auf je 10 000 Lebende männlichen oder weiblichen Geschlechtes in den verschiedenen Altersklassen starben an Typhus in Preußen durchschnittlich: a) in den 6 Vorkriegsjahren 1908—1913; b) in den 4 Nachkriegsjahren 1919—1922:

Altersklasse	a) 1908—1918			b) 1919—1922		
	Männlich	Weiblich	+ od. – bei w.	Männlich	Weiblich	+ od. – bei w.
5—10 Jahre	0,22	**0,24**	+ 0,02	0,24	**0,28**	+ 0,04
10—15 „	0,32	**0,43**	+ 0,11	0,42	**0,47**	+ 0,05
15—20 „	**0,74**	0,65	— 0,09	0,96	**0,99**	+ 0,03
20—25 „	**0,88**	0,61	— 0,27	0,63	**0,97**	+ 0,34
25—30 „	**0,76**	0,63	— 0,13	0,44	**0,74**	+ 0,30
30—40 „	**0,71**	0,55	— 0,16	0,45	**0,67**	+ 0,22
40—50 „	**0,59**	0,41	— 0,18	0,48	**0,58**	+ 0,10
50—60 „	**0,57**	0,42	— 0,15	**0,50**	0,46	— 0,04
60—70 „	**0,40**	0,38	— 0,02	**0,46**	0,40	— 0,06
Alle Alter	**0,51**	0,44	— 0,07	0,49	**0,59**	+ 0,10

Zur weiteren Verdeutlichung der Ergebnisse mag noch die Tab. IV nützlich sein. In ihr sind die Jahresdurchschnitte der Typhussterblichkeit bei Männern und Frauen in den 6 Vorkriegsjahren 1908—1913 und den 4 Nachkriegsjahren 1919—1922 für die einzelnen Altersklassen und für die Gesamtheit aller Altersklassen mitgeteilt. Daneben ist das Zurücktreten oder Überwiegen der Frauensterblichkeit gegenüber derjenigen der Männer durch —- oder +-Zeichen gekennzeichnet. Die bei der Gesamtheit aller Altersklassen und in den Altersklassen von 15 bis 20 Jahren erfolgte Umkehrung der Vorzeichen ist bezeichnend. Weniger wichtig sind die hinter den Vorzeichen stehenden Zahlen, weil bei ihnen Zufälligkeiten mitsprechen mögen.

Die Kriegsjahre wurden in Tabelle IV nicht berücksichtigt, da die hohe Sterblichkeit der Männer während der ersten Jahre des Krieges alle Berechnungen über den Haufen werfen würde und ein Vergleich der Zahlen vor und nach dem Kriege ja für die zu lösende Aufgabe genügt.

III.

Die im Vorstehenden mitgeteilten statistischen Untersuchungen liefern zunächst ganz allgemein neue Belege für den Nutzen der im Kriege durchgeführten Typhusschutzimpfung.

Über den Wert der Typhusschutzimpfung und der im Wesen gleichartigen Choleraschutzimpfung besteht nach den im Weltkriege nicht nur an der deutschen bewaffneten Macht, sondern auch in den Heeren der meisten anderen kriegführenden Staaten gemachten Erfahrungen eigentlich kein Zweifel mehr. Einwendungen und Bedenken haben im deutschen Schrifttum von epidemiologisch und serologisch erfahrenen Forschern nur zwei erhoben, *E. Weil* in Prag[1]) und *E. Friedberger* in Greifswald[2]). Soweit bei ihnen, wie namentlich bei *Weil*, mehr theoretische Erwägungen die Zweifel bedingen, kann auf die Zurückweisung durch *Kaup*[3]) verwiesen werden. *Friedberger*, früher ein ausgesprochener Verteidiger der Typhusschutzimpfung, hat sich 1917 in einem Vortrage gegen die damals vorliegenden Beweise für ihren und der Choleraschutzimpfung Nutzen im Kriege gewendet und namentlich das von *Hünermann* und *Hoffmann* auf dem Kongreß für Innere Medizin zu Warschau 1916 vorgebrachte Beweismaterial[4]) scharf kritisiert. Er hatte nicht ganz unrecht damit, denn in der Tat war dieses Material anfechtbar und die Frage 1916 überhaupt noch nicht spruchreif. Ein Fehler von *Friedberger* war es jedoch, 1919 noch seinen 2 Jahre zuvor gehaltenen Vortrag fast unverändert abzudrucken und dabei unberücksichtigt zu lassen, was inzwischen an Erfahrungen hinzugekommen war. Die zusammenfassenden Angaben, die *R. Pfeiffer* im Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege Bd. 7[5]) über die Wirkungen der Schutzimpfungen gemacht hat, sind so überzeugend, daß jeder Zweifel schwinden muß. Die eine Tatsache allein, daß die beiden infektiösen Darmkrankheiten, gegen die das Heer schutzgeimpft wurde, der Typhus nämlich und die Cholera, im Laufe des Krieges ganz zurücktraten, während die in der Lokalisation gleichen Krankheiten Paratyphus und Ruhr, gegen die nicht schutzgeimpft wurde, unvermindert fortbestanden, genügt, um alles Herumdeuten am Nutzen der Schutzimpfung gegen Typhus und Cholera zu beseitigen.

Möglich wäre vielleicht nur noch der Einwand — und er ist auch tatsächlich erhoben worden —, nicht die Schutzimpfung habe das Abflauen des Typhus im Heere verursacht, sondern eine Art Selbstimmuni-

sierung, indem zahlreiche Heeresangehörige einen leichten Typhus durchgemacht und dadurch Schutz gegen eine Neuinfektion gewonnen hätten. Diese Erklärung ist aber schon deshalb abwegig, weil nirgends das Auftreten zahlreicher leichter Typhusfälle, das für die angegebene Theorie die notwendige Voraussetzung bilden müßte, beobachtet worden ist. Unter den Durchseuchten hätten ferner doch eine größere Zahl von Typhusbacillenträgern übrigbleiben müssen, und diese hätten für ihre Kameraden, namentlich für die jüngeren, erst ins Feld nachrückenden, wenn die Impfung sie nicht schützte, unter den schwierigen Lebensverhältnissen des Schützengrabens eine dauernde Infektionsquelle abgeben und viele fernere Erkrankungen nach sich ziehen müssen. Auch davon ist nichts bekannt geworden, vielmehr ist allgemein im Felde die Seltenheit echter Typhuserkrankungen, selbst leichter Form, während der letzten Kriegsjahre aufgefallen. Es kann somit nur die folgerichtig durchgeführte und wiederholte Schutzimpfung die Abnahme des Typhus unter den Heerespflichtigen erklären.

Nach dieser Richtung bringen also unsere statistischen Untersuchungen nur Bestätigungen, die an sich gewiß nicht unerwünscht sein werden, aber grundsätzlich nichts Neues.

Dagegen sind sie geeignet, in anderer Hinsicht unsere Kenntnisse zu erweitern, und zwar in bezug auf die Dauer des durch die Impfung gegen Typhus bewirkten Schutzes.

Die Dauer des Typhusimpfschutzes hatte man ursprünglich auf etwa 1 Jahr veranschlagt. Im Laufe des Krieges kam man dazu, sie als kürzer, nur 6—8 Monate wirksam einzuschätzen, und wiederholte daher die Impfung nach dieser Zeit in abgekürzter Form (1—2 Injektionen von Impfstoff statt der bei der ersten Impfung üblichen 3).

Die Schätzungen über die Dauer des Impfschutzes beruhen auf klinischen und serologischen Erfahrungen.

Klinisch glaubte man beobachten zu können, daß Leute, bei denen die Impfung mehr als 6—8 Monate zurücklag, wieder häufiger und zugleich mit schwererer Verlaufsform des Typhus erkrankten als vorher. Ob diese klinischen Beobachtungen zahlreich und stichhaltig genug sind, um ein allgemeines Urteil über die Dauer des Impfschutzes zu erlauben, weiß ich nicht. Bei Auswertung der Wirkung von Schutzimpfungen muß ja immer berücksichtigt werden, daß der Schutz durchaus nicht bei allen Geimpften gleich hoch und gleich lange sich einstellt. Auch bei unserer wohl wirksamsten Schutzimpfung, der gegen Pocken, sehen wir eine Anzahl von Kindern bereits in den ersten Jahren nach der Impfung wieder empfänglich für die natürliche Infektion, wenn diese sie nahe und stark anpackt, während bei der großen Überzahl der Schutz bis zu 10 und mehr Jahren anhält. So könnte es denn sein, daß der bei den schweren Infektionsbedingungen, wie sie der Krieg mit sich

brachte, mangelhafte Typhusschutz einiger Geimpfter etwas vorschnell auf die Gesamtheit der Geimpften übertragen und verallgemeinert worden ist. Andererseits wäre denkbar, daß die Typhusimmunität bei der Truppe erst durch die Wiederholungen der Schutzimpfungen nach 6 bis 8 Monaten auf die volle Höhe gebracht worden ist und daß sich dadurch erst die jetzt festgestellte langdauernde Typhusimmunität der Heeresangehörigen erklärt.

Die serologischen Erfahrungen geben uns keine genügenden Unterlagen für die Beurteilung von Höhe und Dauer des Typhusimpfschutzes. Nach unseren heutigen Kenntnissen muß begreiflicherweise eine gewisse Neigung bestehen, in dem Auftreten und dem Anhalten spezifischer bakteriolytischer, komplementbindender oder agglutinierender Antikörper gegen Typhusbacillen im Serum der gegen Typhus Schutzgeimpften den Beweis für eine bei ihnen vorhandene Immunität gegen Typhus zu sehen. Mit Recht hat aber der neben *Kolle* erfahrenste Forscher auf dem Gebiete der Typhusschutzimpfung, *R. Pfeiffer*, wiederholt und zuletzt in seinem schon erwähnten Aufsatz über den Typhus im Kriege[5]) darauf hingewiesen, daß nicht „die augenblicklich gerade im Blutstrom kreisende Quantität der Schutzkörper allein" für die Höhe der Immunität ausschlaggebend ist, „sondern auch die durch die Immunisierung hervorgerufene spezifische Umstimmung der die Antikörper sezernierenden Organe, welche diese befähigt, im Bedarfsfalle rascher und ausgiebiger diese spezifische Funktion auszuüben".

Am meisten untersucht worden ist, des einfach zu erbringenden Nachweises wegen, das Auftreten spezifischer Agglutinine im Blute nach der Typhusschutzimpfung. Daß gerade diese Stoffe aber schon gleich nach der Impfung nicht selten fehlen oder in nur ganz geringfügigem Maße vorhanden sind, haben uns eigene Beobachtungen bei der Impfung junger Mädchen gelehrt, worüber von *Hage*[6]) Mitteilungen veröffentlicht worden sind.

Aus unseren in Abschnitt I und II dieses Aufsatzes niedergelegten statistischen Ergebnissen geht jedenfalls überzeugend hervor, daß die Wirkung der Schutzimpfung gegen Typhus viel länger anhält als bisher allgemein angenommen wird. Die letzten Schutzimpfungen der heerespflichtigen Männer sind 1918 vorgenommen worden. Bis zum Jahre 1922 einschließlich finden wir aber die Typhussterblichkeit der Männer in den geimpften Jahresklassen von über 20 bis zu 50 Jahren (mit einziger Ausnahme des Jahres 1922 bei der Jahresklasse von über 20 bis zu 25 Jahren) noch geringer als die der Frauen, entgegen dem, was in den Jahren vor dem Kriege der Fall war. Der Impfschutz hat also wenigstens 4 Jahre lang bei der Masse der geimpften Männer fortbestanden. Ob er noch länger anhalten wird, muß die Statistik für das Jahr 1923 und die folgenden Jahre lehren. Im ganzen scheint es nach Tabelle III

doch, als wenn in den letzten Jahren der Statistik die Typhussterbeziffern bei den Männern und Frauen in den genannten Jahresklassen sich einander wieder mehr nähern, was für ein allmähliches Ausklingen des aus dem Kriege stammenden Typhusimpfschutzes der Männer sprechen würde.

Unsere Statistik umfaßt nur die Typhussterbeziffern. Sie läßt somit keine Entscheidung darüber zu, ob die Erkrankungshäufigkeit der geimpften Männer in den letzten Jahren gleich gewesen ist wie früher und nur die Letalität der Erkrankungen gesunken ist, oder ob auch die Zahl der Erkrankungen bei den Männern in den schutzgeimpften Altersklassen sich nach dem Kriege niedrig gestellt hat.

In dieser Beziehung können zur Ergänzung einige Typhuserkrankungsstatistiken aus den letzten Jahren herangezogen werden, die für eine geringere Krankheitshäufigkeit der Männer aus den Jahresklassen mit Impfschutz sprechen.

So hat *Ickert*[1]) im Jahre 1919 in Stettin ein auffallendes Überwiegen der Erkrankungen an Typhus bei Frauen im Alter von 19 bis 45 Jahren gegenüber den gleichaltrigen Männern beobachtet, das nach seinen Berechnungen viel größer ist als dem durch die Kriegsverluste der Männer vermehrten anteiligen Verhältnis der Frauenzahl unter der Bevölkerung in diesen Lebensjahren entspricht.

Hage, der Leiter der Bakteriologischen Untersuchungsanstalt für die Typhusbekämpfung beim Hygienischen Institut zu Jena, hat letzthin[8]) die Erkrankungsziffern an Typhus in den Jahren 1921 und 1922 für die Männer und Frauen im Bereich der verschärften Typhusbekämpfung in Mitteldeutschland, einem Gebiete von mehr als 3 Millionen Einwohnern, veröffentlicht. Er findet hierbei im Alter von 21—49 Jahren ein sehr bemerkenswertes Überwiegen der Frauen, das in den anderen Altersklassen nicht oder doch längst nicht so stark hervortritt. *Hage* führt auch weitere ähnliche Angaben aus dem Schrifttum, darunter aus dem französischen an, wegen deren auf seine Veröffentlichung verwiesen sei.

Diese verschiedenen Mitteilungen würden also in dem Sinne zu verwerten sein, daß der Impfschutz der Männer sich in der Richtung einer verminderten Krankheitshäufigkeit, nicht oder nicht nur in dem einer verringerten Sterblichkeit bei eintretender Typhuserkrankung äußert. Man darf indessen nicht übersehen, daß den bisher veröffentlichten Erkrankungsstatistiken insofern eine ganz gesicherte Grundlage fehlt, als sie mit nicht sehr großen Zahlen arbeiten und als das Verhältnis der in den einzelnen Altersklassen lebenden Männer und Frauen meist nicht mit in Betracht gezogen worden ist. Es wird aber vielleicht der preußischen Medizinalverwaltung möglich sein, diese Mängel zu beseitigen, indem die Erkrankungsziffern bei Männern und Frauen nach

Altersklassen gesondert für eine ganze Reihe von Regierungsbezirken beschafft und in Vergleich zu den entsprechenden Bevölkerungsziffern gesetzt werden.

Lohnen würde sich eine solche Arbeit für die öffentliche Gesundheitspflege und die Typhusbekämpfung sicherlich. Denn nach den Kriegserfahrungen mit der Typhusschutzimpfung werden wir ernstlich zu prüfen haben, ob wir die Impfung nicht auch bei der Bekämpfung des Typhus unter der Zivilbevölkerung in viel weiterem Umfange heranziehen sollten, als es bisher geschehen ist.

Im Jahre 1915 bot eine große Typhusepidemie in Jena uns Gelegenheit[9]), zum ersten Male in Deutschland Typhusschutzimpfungen bei der Zivilbevölkerung in großen Maßstabe vorzunehmen. Der Andrang zu den freiwilligen Impfungen war so erheblich, daß in wenigen Tagen fast 2500 Menschen geimpft wurden, von denen ein großer Teil auch noch zur zweiten und dritten Impfung erschien. Selbstverständlich war es nicht möglich, jeden Impflustigen vor der Impfung erst auf seinen Gesundheitszustand zu untersuchen. Wir schlossen nur Kinder unter 3 Jahren und Greise über 70 Jahre wegen der bekannten geringen Typhusgefährdung dieser Altersklassen aus, außerdem noch gravide Frauen vom 6. Monat ab wegen der Gefahr einer Frühgeburt. Diese letztere Vorsichtsmaßregel war überflüssig. Denn wie mein Schüler *Tschirch*[10]) durch Versuche später festgestellt hat, vertragen auch Frauen in höheren Schwangerschaftsmonaten die Typhusschutzimpfung schadlos, während bei Typhuserkrankungen gravider Frauen fast immer Abort oder Frühgeburt eintritt. Alle übrigen Impflustigen, darunter zweifellos auch Herzkranke, Tuberkulöse usw., wurden ohne weiteres geimpft; außer den üblichen Impfreaktionen trat irgendeine Gesundheitsstörung nicht ein. Die von klinischer Seite sogar bei geimpften Soldaten, also kräftigen Männern, gelegentlich festgestellten nachteiligen Folgen einer Typhusschutzimpfung sollen nicht fortgeleugnet werden. Für den in der Seuchenbekämpfung praktisch Tätigen können sie aber nicht ins Gewicht fallen, schon ihrer Seltenheit wegen nicht. Für ihn muß es sich darum handeln, bei Typhusgefährdung der Bevölkerung möglichst weite Kreise schnell gegen die Infektion zu schützen, und dabei muß, wenn die schwere Gefahr einer Erkrankung vieler an Typhus durch die Impfung beseitigt werden kann, die entfernte Möglichkeit einer doch nur leichten und vorübergehenden Gesundheitsschädigung einzelner Personen durch die Impfung mit in Kauf genommen werden. Der einzige positive Schutz, den man den Bedrohten gewähren kann, liegt heute in der Schutzimpfung. Bei unübersehbarer Verbreitung des Ansteckungsstoffes oder sonstiger Unmöglichkeit, eine Epidemie mit den üblichen Bekämpfungsmitteln schnell und sicher zu beherrschen, wird die Anwendung der Schutzimpfung von hohem Werte werden können.

Eine zwangsweise Durchimpfung der ganzen Bevölkerung gegen Typhus zu verlangen, was nach den Kriegserfahrungen von gewisser Seite geschehen ist, liegt bei der doch nur noch geringen Verbreitung des Typhus in Deutschland und seiner in den letzten Jahren wieder vor sich gehenden Abnahme nach der höheren Ausdehnung im Gefolge des Krieges ein Anlaß nicht vor. Unter den heutigen Zeiten, wo schon die Pockenimpfung so scharf angefeindet wird, wäre wohl auch jede Möglichkeit für die Durchsetzung einer entsprechenden gesetzlichen Maßnahme ausgeschlossen. Besonders typhusgefährdete Menschen, wie das Krankenpflegepersonal, die Desinfektoren, die Angestellten und Hilfskräfte bakteriologischer Untersuchungsanstalten, sollten aber regelmäßig von Zeit zu Zeit schutzgeimpft werden. Sehr zu empfehlen wäre dies auch für Leute, die genötigt sind, mit Typhusbacillenträgern in gemeinsamem Haushalte zu leben.

Schlußsätze.

1. In Preußen zeigt sich seit 1917 in der Sterblichkeit an Typhus bei anteiliger Berechnung der Sterbefälle auf die Lebenden beider Geschlechter ein Überwiegen des weiblichen Geschlechtes, während vorher das männliche Geschlecht Jahr für Jahr die höhere Zahl aufwies.

2. Die Untersuchung der Erscheinung bei den verschiedenen Altersklassen ergibt, daß die Umänderung in der Beteiligung an der Typhussterblichkeit sich nur in denjenigen Altersklassen äußert, unter denen sich eine große Zahl während des Weltkrieges gegen Typhus schutzgeimpfter Männer befindet.

3. Andere Gründe als die Typhusschutzimpfung lassen sich für die günstigere Stellung der Männer in der Typhussterblichkeit seit 1917 nicht ausfindig machen. Es ist in der Erscheinung also ein neuer Beweis für den Wert der Typhusschutzimpfung zu sehen.

4. Die verminderte Typhussterblichkeit der Männer in den Altersklassen mit ausgedehnter Schutzimpfung hält bis 1922 einschließlich an, wenn auch in allmählich abnehmendem Maße. Danach muß die Wirkungsdauer der Schutzimpfungen, die ja mit Kriegsende 1918 aufhörten, viel länger sein als 6—8 Monate, wie bisher angenommen wurde, sich vielmehr auf etwa 4—5 Jahre erstrecken.

5. Die Typhusschutzimpfung der Kriegsjahre scheint den Männern während der eben angegebenen Zeit nicht nur Schutz gegen den Tod im Falle einer Typhuserkrankung zu gewähren, sondern auch ihre Erkrankungshäufigkeit an Typhus herabzusetzen. Doch bedarf diese Frage noch weiterer Klärung.

6. Bei Typhusausbrüchen im Inlande sollte die Schutzimpfung mehr als bisher angewendet werden, zumal wenn die Ausbreitung des Infek-

tionsstoffes nicht überblickt oder die Seuche sonst nicht sicher und schnell beherrscht werden kann.

7. Für beruflich durch Typhusinfektion gefährdete Personen und für die Hausgenossen von Typhusbacillenträgern müßte von der Schutzimpfung im weitesten Maße Gebrauch gemacht werden.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Weil, E.*, Wien. med. Wochenschr. 1917, Nr. 32/33. — [2]) *Friedberger, E.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie (Orig. **28**, 119. 1919. — [3]) *Kaup*, Arch. f. Hyg. **93**, 151. 1923. — [4]) Dtsch. Kongreß f. Inn. Med. in Warschau 1916. Bergmann, Wiesbaden 1916. — [5]) *Pfeiffer, R.*, Handb. d. ärztl. Erfahr. im Weltkrieg **7**, 327. — [6]) *Hage*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I. Orig. **90**, 209. 1923. — [7]) *Ickert*, Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverwalt. **15**, 373. 1922. — [8]) *Hage*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **92**, 9. 1924. — [9]) *Abel*, Öffentl. Gesundheitspflege 1917, S. 469. — [10]) *Tschirch*, Dissertation: Jena 1916.

Kriegserfahrungen mit Infektionskrankheiten.

Von
Generaloberarzt Dr. **Heinrich Kayser,** Münster i. W.,
Divisions-Sanitätsabteilung Nr. 6.

Unsere Kenntnisse über die Entstehung und Verbreitungsweise einer Reihe von Seuchen sind im letzten Krieg zum Teil in überraschendem Umfang bereichert worden. Über die wissenschaftlichen und praktischen ärztlichen Erfolge auf diesem Gebiet haben zuerst *W. Hoffmann*[1]) und *H. Schwiening*[2]) zusammenfassend berichtet. Die späteren Einzeldarstellungen in *O. v. Schjernings*[3]) „Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg 1914—18" (*R. Pfeiffer, A. Gärtner, P. Uhlenhuth, R. Otto, W. Hoffmann, v. Wasielewski, E. Hübener, v. Drigalski, E. Boehncke, F. Klose, B. Möllers, C. Kersting*), ließen dann die ganze Fülle des geförderten epidemiologischen Gutes überblicken. Es ergaben sich aber auch an einzelnen Stellen neue Fragen und das Bedürfnis nach weiterem Tatsachenmaterial.

Meine Beobachtungen habe ich in den Jahren 1914—1918 an der Westfront als Korpshygieniker und zeitweise als stellvertretender beratender Hygieniker einer Armee gesammelt. Sie betreffen insbesondere auch exakte Feststellungen aus den ersten Kriegsmonaten, Material, an dem es nach *R. Pfeiffer*[4]) u. a. bisher noch mangelte. Sie sind bei einer Armeegruppe gewonnen, welcher während der 4 Jahre — außer ihrem schleswig-holsteinischen, mecklenburgischen und hanseatischen Stamm — über 60 Divisionen aller Kontingente angehört haben. Besondern Wert erhalten sie dadurch, daß sie nicht nur auf den üblichen Angaben der 10tägigen „Truppenkrankenrapporte" basieren, sondern außerdem auf dem *Ergebnis laufender Ermittelungen über die verwerteten Fälle in den Seuchenlazaretten sowie in den bakteriologischen Laboratorien.*

Schon in *meinen „Hygienischen Kriegserfahrungen"*[5]) sind epidemiologische Fragen gestreift, auch bezüglich der Wege, auf denen der Typhus

[1]) *W. Hoffmann,* Die deutschen Ärzte im Weltkriege S. 97ff. E. S. Mittler & Sohn, Berlin 1920.

[2]) *H. Schwiening,* Ebenda. Sanitätsstatistische Betrachtungen.

[3]) *O. v. Schjerning,* Handbuch der ärztlichen Erfahrungen usw. Hygiene 7. 1922. Joh. Ambr. Barth, Leipzig.

[4]) *Rich. Pfeiffer* in O. v. Schjernings Handbuch, a. a. O., S. 327ff. „Typhus".

[5]) *Heinrich Kayser,* Hygienische Kriegserfahrungen. Veröff. a. d. Geb. des Heeres-Sanitätswesens 1923, H. 77, S. 63ff.

während des Vormarsches sich in das kämpfende Heer zu schleichen begann. Zur sog. „Selbstreinigung“ der Truppe von Seuchenkranken kam es damals nicht; die Soldaten wollten ihren Kampfverband sogar bei ernsten Körperbeschwerden nicht verlassen, und der Arzt — oft ohne Verbindung zur Etappe — vermied es nach Möglichkeit, Pflegebedürftige dem Schutze der feindlichen Landesbewohner zu überantworten. Auch der ersten Ruhr- sowie Typhusepidemie in den eben erbeuteten Kampfgräben an der Aisne und ihrer erfolgreichen Bekämpfung habe ich dort kurz gedacht[6]), und anschließend die kriegshygienischen Bestrebungen bei unsern Berichtstruppen geschildert.

Die *prozentualen unblutigen Krankenzugänge* (Jahresdurchschnitt des Gesamtzugangs minus Zugang der Krankheitsgruppe 12, äußere Verletzungen) unserer Berichtstruppen waren im Kriege nur um etwa die Hälfte höher als im preuß. Friedensheer 1907/12. *Der Zugang an übertragbaren Krankheiten,* ausschließlich venerischen (Krankheitsgruppe 7), *machte dabei nicht ganz* 4% *der unblutigen Gesamtmorbidität aus,* und einschließlich Geschlechtskrankheiten 5,5%.

Ich berichte für die einzelnen Kriegsjahre über das Vorkommen aller Infektionskrankheiten, außer den Wundinfektionen. Dabei bedeuten für uns hinsichtlich der *Truppenleistungen und des Kriegsgeschehens*:

1. Kriegsjahr, August 1914 bis Juli 1915: *Bewegungskrieg* in Belgien und Frankreich bis südlich der Marne, sowie *Stellungskämpfe an der Aisne-Oise*;
2. Kriegsjahr: *Champagnekämpfe* nördlich Linie St. Souplet-Tahure, dann *Sommeschlacht* 1915/16;
3. Kriegsjahr: *Stellungskrieg an der Somme*; dann Kämpfe an der *Ancre*, danach westlich von Cambrai 1916/17;
4. Kriegsjahr: *Stellungskrieg bei St. Quentin.* Ab März 1918 *„Große Schlacht in Frankreich“* St. Quentin—Montdidier—Avre—Noyon—Oise.

Typhus.

Zugänge in ‰ K.*)

a) bei unsern Berichtstruppen	*I. Kriegsjahr*	*24,3;*	*II. Kriegsjahr*	*0,6;*		
	III.	*„*	*1,0;*	*IV.*	*„*	*0,4;*
b) Gesamter westl. Kriegsschauplatz	I.	„	6,2;	II.	„	1,2;
	III.	„	0,47;	IV.	„	0,49;
c) Alle Kriegsschauplätze[7])	I.	„	5,4;	II.	„	1,3;
	III.	„	0,51;	IV.	„	0,70.

*) K. = Kopfstärke.

Über die Herkunft der ernsten Typhusepidemie des 1. Kriegsjahres aus eben eroberten feindlichen Schützengräben an der Aisne, und die Ausbreitung in der vordersten Stellung während wochenlanger schwerer Kämpfe kann ich auf meine früheren Mitteilungen verweisen[6a]).

[6]) a. a. O.

[6a]) Veröff. a. d. Geb. d. Heeres-Sanitätswesens H. 77, S. 64 u. 67.

[7]) *H. Schwiening*, a. a. O. [2]) = Jahreszugänge der Armee im Westen, Osten, später auch auf dem Balkan sowie in Italien und der Türkei.

Tabelle I. Typhus-Monatszugänge und Schutzimpfung.

Monate	*Typhuszugang* unserer Armeegruppe in ‰ K.	Angaben über die bei der kämpfenden Truppe durchgeführte *Typhusschutzimpfung* (3 Spritzen zu 0,5; 1,0; 1,0;)
August 1914	0,0026	—
September 1914	2,0	—
Oktober 1914	12,4 (!)	26. 10. 14. mit Schutzimpfung begonnen.
November 1914	7,1	Schutzimpfung weitergeführt.
Dezember 1914	1,7	Ende Dezember ist alles 3 × geimpft.
Januar 1915	0,0026	—

Von da ab blieb der Typhus in unseren völlig durchgeimpften Stammdivisionen für die weitere Kriegsdauer erloschen, obwohl in wochenlangen Durchbruch- oder Abwehrschlachten, mit dem oft täglich umstrittenen Besitz von Grabenteilen, die hygienischen Schwierigkeiten zeitweise kaum zu meistern waren, und obwohl ferner in dichtbelegten Ruhequartieren nahe der Front nachweislich wiederholt erhebliche Ansteckungsmöglichkeiten beim Verkehr mit der Zivilbevölkerung bestanden. Wo es irgend ging, wandten wir natürlich auch die Lehren der unter *Robert Kochs* Ägide begonnenen, und seit dem Jahre 1903 im Südwesten des Reiches so erfolgreich betriebenen „verstärkten Typhusbekämpfung“ bei unsern Truppen an. Wer an Ort und Stelle unter den Kampf- und Grabenverhältnissen, wie sie z. B. die Lage an der Aisne Ende 1914 schuf, die Macht des Typhus bei exakt durchgeimpften Truppen — man kann sagen mit der Sicherheit eines Experimentes — auf einmal gebrochen sah, dem ist es schwer faßbar, wie es zeitweise auf Grund von Theorien ernstlich unternommen werden konnte, *Wert und Erfolg der Typhusschutzimpfung* zu bestreiten. Sie hat dem Heere nicht nur unzählige Todesopfer erspart [*R. Pfeiffer*[4]), *Hünermann*[8])], sondern auch seine Gefechtskraft gerade in kritischen Zeiten entscheidend gestützt.

Der Typhusnachweis. Indem ich von Anfang an jeden „Typhus“fall meines Korpsbezirkes bis zur bakteriologischen und, gegebenenfalls, pathologisch-anatomischen Klärung verfolgt habe, konnte ich feststellen, daß im Bereich einzelner Armeen des Westens, schätzungsweise, zuzeiten Hunderte von Typhen in Krankennachweisungen figurierten, bei denen die Bezeichnung Typhus nicht bakteriologisch erhärtet war oder nicht stimmte; auch „Typhus“-Todesfälle dieser Art sind anzuführen. Es belasten also nicht wenige offizielle „*Typhen*“ *Schutzgeimpfter* in der Statistik das Ansehen der prophylaktischen T. a. — Vaccination, die gar kein T. a. gewesen sind! Darüber, daß dabei mancher Paratyphus unter der Typhusflagge segelt, hat sich schon *Hübener*[9]) ausgesprochen.

[8]) *Hünermann*, Über Typhusschutzimpfung. Verh. d. außerord. Tagung D. Kongr. f. inn. Med. in Warschau 1916. J. F. Bergmann Verlag, Wiesbaden.

[9]) *E. Hübener*, „Paratyphus“, Teil Vb in v. Schjerning. — *W. Hoffmann*, „Hygiene“, a. a. O.[3]).

Solange keine allgemein angewandte einwandfreie *Norm für die klinisch-bakteriologische Typhusdiagnosenstellung* besteht, bleibt es leider bei Fehlerquellen für die Beurteilung der Schutzwirkung von spezifischen Vaccinationen.

Eindeutig ist nur der kulturelle Nachweis des Bact. typhi *Eberth* aus dem Blut des Kranken, denn erfahrungsgemäß können selbst Grenzwertkurven von wiederholten Typhus- sowie Paratyphus A, B-*Gruber-Widals* mit Krankenserum, besonders schutzgeimpfter Typhen oder Paratyphen, über den Infektionserreger täuschen. Die *Typhusgalleröhre* hat, wie *ich*[10]), entgegen einem anderen Urteil von klinischer Seite (*Goldscheider*), im Laufe des Krieges nachgewiesen habe, bei den Geimpften keineswegs versagt. Man muß nur, wie ich schon früher vorgeschlagen habe, die Blutproben genügend lange bebrüten und zunächst „negatives" Material weiter bei 37° belassen, was vielfach nicht geschah; 32% der „positiven" Blutkulturversuche schutzgeimpfter Typhuskranker gelangen mir erst *nach 4—7tägiger Anreicherung*, und nur 68% fielen schon nach der, meist angewandten 1—3tägigen Bebrütung positiv aus.

Zu den Forderungen für eine Statistik, die zur Beurteilung des Impferfolges dienen soll, gehört ferner vor allem, daß *jeder Todesfall* durch Kulturversuch mit Herzblut, sowie Gallenblasen- oder Duodenalinhalt der Leiche *ätiologisch geklärt werden muß*. Nötig ist auch stets die Obduktion (s. u.).

Einzelheiten über den Impfschutz.

Tabelle II. Typhus-Wochenzugänge bei Schutzgeimpften.

		an Typhus erkrankt
Kurz vor der Schutzimpfung	unserer Armeegruppe	500
Während der Schutzimpfung	und der 1. Woche *nach der* 3. Einspritzung	279
	In " 2. " " " 3. "	14
	" " 3. " " " 3. "	12
	" " 4. " " " 3. "	2
	" " 5. " " " 3. "	2
	" " 6.-10. " " " 3. "	0
	" " 11. " " " 3. "	1

Die Schutzimpfung *beschleunigte*, wie auch anderwärts beobachtet, *sichtlich den Ausbruch bereits in der Entwicklung begriffener Typhen*, wodurch es zu einer, nicht unerwünschten, raschen „Reinigung" der Truppe von Infektionsträgern kam. Im übrigen ist der von *Hünermann*[3]) und auch *R. Pfeiffer*[4]) ausführlich geschilderte, durchschnittlich gutartige und klinisch modifizierte Verlauf der Typhen Schutzgeimpfter hervorzuheben. Die Leute hatten vielfach, trotz Fiebers, fast kein Krankheitsgefühl und taten willig ihren Dienst, bis der Arzt sie aus der Truppe herausnahm; öfters stand Obstipation im Vordergrund der Erscheinungen.

---

[10]) *Heinrich Kayser*, Erhöhte Leistungsfähigkeit des Galleanreicherungsverfahrens. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 51.

Im Dezember 1914 ereigneten sich in einem Regiment kurz hintereinander *2 Typhustodesfälle* mit „positiver" Gallenblutkultur *bei Leuten, welche in der 4. Woche nach abgeschlossener Schutzimpfung* (3 Spritzen) von vorne *in einem Seuchenlazarett zugegangen waren.* Dies Vorkommnis schien gegen die unbedingte Schutzwirkung der Impfungen zu sprechen und beunruhigte zunächst die Truppe etwas, bis der pathologisch-anatomische Befund die Erklärung lieferte.

Der eine, Kanonier Gr., dessen Schutzimpfungen ab 26. X. 1914 stattgefunden hatten, kam am 8. XII. 1914 ins Lazarett; die Gallenblutkultur ergab Bact. typhi. Er starb am 15. XII. 1914. Obwohl der Mann bis zur Lazarettaufnahme Batteriedienst getan hatte, war dieser Aufnahme, wie die Obduktion zeigte, ein ambulanter Typhus unmittelbar vorausgegangen und *der Tod im Rezidiv eingetreten.* Neben abgeheilten Darmgeschwüren fanden sich frische, außerdem eine eiterige Peritonitis (*Beitzke*). Der Typhusbeginn lag also so weit zurück, daß die Infektion wahrscheinlich schon vor der ersten Impfspritze oder kurz nach der Verabfolgung derselben vor sich gegangen ist. — *Der zweite,* Gefr. Th., zur gleichen Zeit wie Gr. 3 mal gegen Typhus gespritzt, starb am 16. XII. 1914, 5 Tage nach der Lazarettaufnahme; mittels der Typhusgalleröhre waren zu Lebzeiten des Mannes Eberthsche Bacillen im Blut nachgewiesen worden. Er hatte sich schon 2—3 Wochen vor der Lazarettaufnahme nicht recht wohl gefühlt, blieb aber mit Gr. bei seiner Batterie. Obduktion fand nicht statt. Doch findet dieser Fall durch die Vorgeschichte *neben dem zuerst beschriebenen* seine Erklärung. Gr. und Th., in der gleichen Geschützstellung vorne eingesetzt, hatten ungefähr zur selben Zeit, im Oktober und November 1914, öfters größere Mengen des durch Kanalisationsauslässe der Stadt Ch. verseuchten Oise-Wassers getrunken. Es bestand also wiederholte Gelegenheit zu „massiven" Infektionen der beiden, als sie noch nicht oder nur ungenügend durch Impfung geschützt sein konnten.

Wenn im 2. bis 4. Kriegsjahr die Typhuszugangskurve bei manchen Divisionen unseres Heeres, die nach der ersten Schutzimpfung zunächst typhusfrei waren, zeitweise *wieder etwas anstieg* [u. a. *Hünermann*[8])], so ist das nach meinen Erfahrungen auf das gelegentliche Herankommen ungenügend vaccinierter Ersatztruppen aus der Heimat zurückzuführen.

Ein Beispiel: Im Januar und Februar 1915 beobachtete ich bei einem teilweise in unserem Korpsabschnitt untergebrachten, im November 1914 schutzgeimpften Infanterieregiment eines Nachbarreservekorps eine Typhusepidemie leichten Charakters (meist Kontaktinfektionen). Sämtliche Erkrankte waren kürzlich eingetroffene Ersatzleute, deren Soldbuch den Vermerk enthielt: „3 mal gegen Typhus schutzgeimpft." Die nähere Befragung ergab aber, daß diesen Soldaten (anscheinend, weil es mit der Abreise ins Feld drängte und die ordnungsgemäße Verabreichung der 3 Spritzen in den vorgeschriebenen Zwischenräumen einem Unterführer deshalb nicht erwünscht war) die für 3 Injektionen „zuständigen" 0,5 + 1,0 + 1,0 ccm Impfstoff *auf einmal* eingespritzt worden waren.

Im Sommer 1916 kamen bei einer Division an der Somme 28%(!) der Ersatztruppen ungenügend gegen Typhus geimpft (oft nur 1 Spritze zu 0,5 ccm) zu uns ins Feld, bei anderen zählte ich bis zu 22%.

Die 2. allgemeine Typhusschutzimpfung unserer Truppen (= 1. Wiederholung) fiel in den Oktober 1915, die 3. in den Juni 1916; die

4. fand im Mai/Juni 1917 und die letzte im Februar 1918 statt. Der *Impfschutz* war 9 Monate nach der letzten Spritze noch sehr gut und schien danach langsam etwas nachzulassen.

Die Anordnung der Typhusschutzimpfungen muß, als „zur Erhaltung der Schlagfertigkeit der Armee" nötig, durch *Dienstbefehl* geschehen; die Unterlassung derselben bei Einzelnen aus gesundheitlichen Gründen bedarf dann von Fall zu Fall der ärztlichen Begründung. Sonst sind Weigerungen von Sonderlingen oder Besserwissern unvermeidlich. Unsere Kommandobehörde hat, als solche Weigerungen bekannt wurden, nicht gezögert, den genannten Dienstbefehl für die Stammdivisionen der Armeegruppe auszusprechen.

Mehrere auf ihren Wunsch 1914—16 nicht gespritzte Offiziere bei uns eingesetzter anderer Divisionen starben im Sommer 1916 im Sommegelände an Typhus, während ihre schutzgeimpfte Truppe typhusfrei geblieben ist.

Krankheitskeimträger. Von 42 Typhusbacillenträgern eines Armeekorps, die hauptsächlich drei von mir 1914/15 durchuntersuchten, im besonderen Maße von Typhus befallen gewesenen Infanterieregimentern entstammten, waren 18, d. h. 43% Dauerausscheider; von den letzteren entleerten 10, also über die Hälfte, das Bact. typhi mit dem Harne, — unter den Verhältnissen des Stellungskrieges besonders gefährlich für die Umgebung!

Paratyphus.

Zugänge in ‰ K. *bei unseren Berichtstruppen*: 1. Kriegsj. 0,5; 2. Kriegsj. 0,7; 3. Kriegsj. 1,5; 4. Kriegsj. 0,65.

Keine Vergleichszahlen des übrigen Heeres verfügbar.

Die Laboratorien der beratenden Hygieniker verhielten sich bezüglich der regelmäßigen *Trennung von Paratyphus A und B*, bzw. der Mitteilungen darüber an die Korps usw. verschieden. Das Verhältnis von festgestelltem Paratyphus A zu B war 1916 an der Somme bei uns wie 1 : 10. Als stellv. beratender Hygieniker der 2. Armee (Valenciennes) fand ich 1917 ein Verhältnis von 1 Para-A auf 7 Para-B (Stuhl-, Harn- und Blutkulturen). Nach *P. Krause*[11]) berechnete *Hermel* in Spaa auf 1700 Paratyphus-A-Rekonvaleszenten von 7 deutschen Armeen an der Westfront 7900 Paratyphus-B-Genesende, d. h. 1 zu knapp 5; diesen standen 24 500 Typhus-Rekonvaleszenten gegenüber. Bei *E. Hübner*[9]) zähle ich 4133 A auf 21 353 B, also 1 zu etwas über 5.

Paratyphus A verlief häufiger bösartig, als wir dies vom Frieden her kannten. Bei den *B-Paratyphen*, welche 1915/16 in der Champagne zugingen, fiel oft die außerordentlich verzögerte Rekonvaleszenz mit schweren Anämien auf.

---

[11]) *P. Krause* (Bonn), Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **246**. Zur Pathologie und Therapie d. Typhusbacillenausscheider. Jul. Springer, Berlin. 1923.

Paratyphus A- und B-*Bacillenträger* spielten bei unseren Korps keine besondere Rolle.

Unter der *französischen Zivilbevölkerung* wurde Paratyphus A gelegentlich bei Säuglingsdarmkatarrhen festgestellt. Die gleiche Beobachtung hat mir 1903, nach Aufstellung der Paratyphus-Systematik[12]), *Netter* bezüglich Pariser Materials mitgeteilt.

Bacillen-Ruhr.

Zugänge in $^0/_{00}$ K.

a) bei unsern Berichtstruppen	*I. Kriegsjahr*	*14,1;*	*II. Kriegsjahr*	*1,03;*
	III.	„ *5,7;*	*IV.*	„ *2,08;*
b) Gesamter westl. Kriegsschauplatz	I.	„ 1,9;	II.	„ 0,53;
	III.	„ 1,0;	IV.	„ 1,2;
c) Alle Kriegsschauplätze[7])	I.	„ 2,7;	II.	„ 1,9;
	III.	„ 2,4;	IV.	„ 4,1.

Die Ruhrdiagnosen wurden klinisch gestellt, bakteriologische Untersuchungen folgten. Die Schwierigkeiten der bakteriologischen Diagnosenstellung unter Feldverhältnissen sind bekannt. Im ersten Kriegsjahr (Aisne-Oise) waren von 507 unserer klinischen Ruhrfälle, die bakteriologisch geprüft worden sind, 93 „positiv", also gut 18%; hier wurden doppelt soviel bakteriologische Diagnosen durch Agglutinationsproben mit Patientenserum als durch Kulturversuch gestellt. Weitaus am häufigsten war in diesem Frontabschnitt die Y-Ruhr; es verhielten sich Y : *Flexner* : *Kruse-Shiga*-Zugängen wie 10,6 : 1,7 : 1. Die *Kruse-Shiga*-Fälle zeigten hier zum Teil einen milderen Verlauf, als wir ihn von sonsther kennen. *An der Somme* kamen 1916 auf 465 klinische Ruhrfälle 245, d. i. über 52% bakteriologische Bestätigungen; *Y* : *Flexner* : *Kruse-Shiga* waren wie 1 : 23,6 : 2,3.

Das erhebliche Ruhrvorkommen im *1. Kriegsjahr* (s. o.) drängte sich bei uns auf Juni und Juli 1915 zusammen; Mai-Zugang 0,1 $^0/_{00}$ K., Juni 6,9 $^0/_{00}$ K., Juli 6,3 $^0/_{00}$ K., August 0,4, September 0,16.

Im Juni hatte der Franzmann im *Aisne*abschnitt heftig angegriffen. Unsere verstärkten Truppenteile lagen nun wochenlang eng zusammengedrängt in überfüllten Unterständen oder unter freiem Himmel — tagsüber in starker Hitze, des Nachts hingegen unter Kälte leidend; außerdem herrschte eine Fliegenplage. Die Epidemie ging von Y-Ruhrbacillenträgern aus; Mortalität etwa 1%.

Juni bis August waren, wie im Frieden, auch 1914—18 bei den meisten Armeen *die Haupt-Ruhrmonate*. Daß aber das Zusammentreffen von Hitze

[12]) *H. Kayser* und *A. Brion*, Münch. med. Wochenschr. 1902. Nr. 15. Aufstellung der Paratyphus-*Typen A und B*, mit eigenem A-Fall aus *B. Naunyns* Straßburger Klinik und im Anschluß an *H. Schottmüllers* Hamburger Fälle. — Sowie *H. Kayser* und *Hayo Bruns*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 43. 1903. Erster Nachweis der *serologischen Einheit* jedes der beiden Typen mit allen bis dahin bekannten Vertretern derselben.

und Fliegenplagen — wie gemeinhin angenommen wird — bei Anwesenheit von Ruhrbacillen allein nicht immer genügen oder nötig sind, um Massenerkrankungen unter Menschen zu erzeugen, erlebten wie *an der Somme* 1916 bei einer mäßig umfangreichen *Flexner*-Epidemie. Trotz drückender Juli-Sommerwärme meldete sich gehäufte Ruhr nicht vor der ersten Augustdekade bei unsern Regimentern: August-Zugang $3^0/_{00}$ K., gegen 0,23 im Juli. *Der naßkalte September zeitigte noch knapp* $1^0/_{00}$, der sehr kalte, teils nasse, teils trockene Oktober 0,46 und der November, die ersten Fröste bringend, $0{,}43^0/_{00}$ K. Erst im Dezember sank die Zahl auf $0{,}04^0/_{00}$ K. Fliegen waren schon im Juli 1916 in jenem Abschnitt reichlich vorhanden, vom September ab verschwanden sie. Im August nahm nun beim Fortgang der Sommeschlacht einmal die Verschmutzung des heißumstrittenen Kampf- und rückwärtigen Gebietes zu; ferner wurden erstmals von den Truppenärzten aller Divisionen in den Feldküchen unreife Kartoffeln und schlechtes Mehl gefunden. *Zum Ruhrausbruch kam es also erst im Zusammenhang mit Ernährungsschäden neben verschlechterten allgemeinen hygienischen Bedingungen.*

Neben der Ruhr liefen im Sommegebiet gehäufte Magen-Darmerkrankungen leichter Art her: die sog. „*Picardiekrankheit*". Vergleichsweise betrugen bei unserer Armeegruppe die Zugänge an diesen Diarrhöen usw. im Juli 1916 = $14^0/_{00}$ K., August $64^0/_{00}$, September $30^0/_{00}$, Oktober $21^0/_{00}$, November $10^0/_{00}$. Die Behandlung erfolgte in sog. „*Darmkrankenstuben*", welche im Anschluß an die Revierkrankenstuben der Bereitschaftslager, Regimenter und Ortskommandanturen eingerichtet wurden. Sie dienten zugleich als „*Filterstellen*" für den etwa nötigen weiteren Darmkrankenabschub, da sonst die Lazarette, über ihre Fassungskraft hinaus, mit vielfach ungeeignetem Material überschwemmt worden wären. Nur schwerere Fälle und solche mit ernstem Ruhrverdacht gelangten in Lazarettbehandlung.

Grippe.

Zugänge in $^0/_{00}$ K.

a) bei unsern Berichtstruppen	*I.*	*Kriegsjahr*	*10;*	*II.*	*Kriegsjahr*	*21;*
	III.	„	*20;*	*IV.*	„	*94;*
b) Gesamter westl. Kriegsschauplatz	I.	„	26,9;	II.	„	46;
	III.	„	51;	IV.	„	182,5;
c) Alle Kriegsschauplätze[7])	I.	„	33,5;	II.	„	51,3;
	III.	„	45,4;	IV.	„	140,9.

Die *erste Grippeepidemie von* 1918 begann bei uns am 26. Mai, also kurz bevor die Grippe pandemisch auftrat, und befiel zunächst Teile einer Division, welche in den sehr tiefen Katakomben von Montdidier lagen, — naßkalten Höhlen, damals noch ohne jede Ventilation. *Inkubationszeit*: 1—2 Tage 39—40° C, starke Allgemeinerscheinungen, Kopf- und Gliederschmerzen. Dauer 6—8 Tage, lytisches Abklingen, schnelle Erholung. *Monatszugänge* in $^0/_{00}$ K. der Korps: Mai 1918 = 2,4; Juni 21,7; Juli 65,6; August $4{,}1^0/_{00}$. Von 2 nebeneinander eingesetzten Stellungsdivisionen wurde die eine 3 mal so stark befallen wie die andere.

Bekämpfung: Kranke mit katarrhalischen Erscheinungen legten wir in den Truppenrevieren und Waldlagern nach Möglichkeit für sich zusammen. Bei allen Regimentern wurde Prophylaxe mit desinfizierenden Gurgelungen und Mundpflege getrieben. Ferner Aufstellung von Konservendosen mit 2 proz. Kresolwasser, als Behelfsspucknäpfe. Kälteschutz. Keine Verabreichung von Alkohol an die Regimenter! — *Bakteriologie*: Pfeiffersche Influenzabacillen fand ich in den Sputen nur vereinzelt, häufig aber, schon im direkten Sputumausstrich, große Diplokokken mit auffällig dicker Kapsel, wie bei Schleimbildnern, sowie sehr schlanke Streptokokken.

Die *zweite Grippeepidemie* (Pandemie), *im Oktober 1918*, brachte uns geringere Zugangszahlen wie die erste. Ganz besonders muß die sehr gute Wirkung der *Chininbehandlung* (*Plesch*) sowie der *Chininprophylaxe* erwähnt werden. Ich sah bei keinem Fall ernste Lungenkomplikationen, die sonst so häufig und gefürchtet waren, hinzutreten, wenn frühzeitig Chinin. hydrochloricum (0,3 zweimal oder öfters p. d.) gegeben worden war. Wer alle 2—3 Tage prophylaktisch 0,3 Chin. hydrochloric. nahm, blieb von der Seuche verschont oder erkrankte nur ganz leicht. Diese Erfahrung habe ich auch nach dem Krieg beim Heer und sonst in der Praxis bestätigt gefunden.

Diphtherie.

Zugänge in ‰ K. *bei unseren Berichtstruppen*: 1. Kriegsj. 0,31; 2. Kriegsj. 3,0; 3. Kriegsj. 1,8; 4. Kriegsj. 1,25.

Keine Vergleichszahlen des übrigen Heeres verfügbar.

Häufung in einzelnen Infanterie-Regimentern kam vor. Die günstigen Friedens-Kasernenerfahrungen mit der Aufsuchung und Entfernung aller Bacillenträger aus der Truppe wurden bei der Diphtheriebekämpfung im Stellungskrieg bestätigt.

Eine ungewöhnlich starke Verbreitung erlangten die Di.-Bacillen bei einem Füsilierbataillon: Ein Sanitätssergeant hatte im August 1917 „Angina" durchgemacht; kein Diphtherieverdacht. In den nächsten 4 Wochen kamen 17 Diphtheriefälle beim gleichen Bataillon vor, 66 Bacillenträger wurden in ihrer Umgebung eruiert; im Oktober/November weitere 12 Kranke und 229 Keimträger. Die von letzteren stammenden Di.-Bacillen erwiesen sich für Tiere als hochvirulent. — Im November wurde nun der obengenannte Sanitätssergeant des Füsilierbataillons als Dauerausscheider virulenter Diphtheriekeime erkannt; er hatte in den letzten Monaten zu allen befallenen Kompanien dienstliche Beziehungen gehabt. — Die vielen Keimträger des inzwischen aus der Stellung zurückgezogenen Truppenteiles wurden in besonderen Baracken, abseits von ihren Kameraden, zusammengelegt und erfolgreich mit desinfizierenden Gurgelungen sowie Nasenspülungen behandelt (*Kathe*).

Venerische Erkrankungen.

Daß der Gesamtzugang an Geschlechtskrankheiten bei den Soldaten des deutschen Heeres in den 4 Kriegsjahren nicht höher als im Frieden war, wies zuletzt ausführlich *Jungblut*[13]) nach.

[13]) *Jungblut*, Die Geschlechtskrankheiten im Heer während des Weltkriegs 1914/18. Mitt. d. dtsch. Ges. z. Bekämpf. d. Geschlechtskrankh. **21**, H. 1—3. 1924.

Zugänge in ‰ K.

a) bei unsern Berichtstruppen	*I. Kriegsjahr*	*16,6;*	*II. Kriegsjahr*		*12,6;*
	III.	*„ 12,9;*	*IV.*	*„*	*8,9;*
b) Gesamter westl. Kriegsschauplatz	I.	„ 14,5;	II.	„	13,7;
	III.	„ 12,8;	IV.	„	17,7;
c) Alle Kriegsschauplätze[7])	I.	„ 15,2;	II.	„	15,8;
	III.	„ 15,4;	IV.	„	20,2.

Jahresdurchschnitts-Zugang in ‰ K. *beim preuß. Friedensheer* 1907 bis 1912 = 19,9 [*H. Schwiening*[2])]. Weitere Vergleichszahlen finden sich bei *Jungblut.* Die Zugänge an *Ulcus molle: Lues: Gonorrhöe* verhielten sich bei unsern, stets im Westen eingesetzten Berichtstruppen wie 1 : 3 : 9. *Blaschko*[14]) hat während des Krieges allgemein angegeben 1 : 2 : 7. Von 100 Tripper- und Syphiliskranken waren nach meinen Aufzeichnungen (über rund 2000 Fälle) 74 Tripper und 26 Lues. Genau dasselbe Verhältnis findet sich auch bei *v. Drigalski*[15]). *Jungblut* gibt mehr als $^1/_6$ aller venerischen Erkrankungen als *Rückfälle* an.

Daß sich vielfach, besonders im 1. Kriegsjahre, gerade ältere *Verheiratete* unter den im Felde infizierten Venerischen befanden, ist eine nicht zu übersehende Erscheinung, über die ich im Mai 1915 erstmals berichtet habe. Nach *Jungblut*[13]) sind mehr als ein Drittel der Geschlechtskranken in den ersten 3 Kriegsjahren *Verheiratete* gewesen (abzüglich Witwer, Geschiedener), und zwar auch schon bei der Einstellung ins Heer. — Während von *Zielers* Material 45% sich *in der Heimat* angesteckt hatten und bei *Fromme* [a. a. O.[15])] 54%, habe *ich* in den 4 Kriegsjahren 68% (!) Heimatinfektionen festgestellt; *Jungblut* 67,5%.

Die *Veneriebekämpfung* geschah durch Ausgabe von Selbstschutzmitteln, zu deren Anwendung die Leute aber nicht neigten, durch mindestens 2wöchige Gesundheitsbesichtigungen mit ärztlicher Belehrung der Truppe, Verteilung von Merkblättern, laufende Untersuchung aller abfahrenden und einpassierenden Urlauber, sowie Lazarettbehandlung aller geschlechtskrank befundenen Soldaten durch Fachärzte. Selbstverständlich wurden Prostituierte durch deutsche Ärzte regelmäßig untersucht. Kranke Frauen kamen zur fachärztlichen Behandlung ins Etappengebiet. Die Lösung der umstrittenen „*Kasernierungs*“*frage* durch generelle Vorschriften ist nicht möglich; sie muß unter Berücksichtigung der vielfach wechselnden örtlichen Verhältnisse versucht werden.

In einer Kleinstadt des Departements Oise ging, um ein Beispiel zu nennen, die Anregung zu wichtigen Einzelheiten von der bürgerlichen Ortsbehörde aus. Der Ortsvorstand bat die Kommandobehörde um die Kasernierung der Dirnen und Wiedereröffnung der im Frieden vorhandenen, seit Monaten geschlossenen „Maison de société“, „Maison de rendezvous“ und „Pensionats“ unter vertrauenswürdigen „gouvernantes“ „pour le nettoiement de la ville“ usw. Gesundheitliche Unter-

---

[14]) Nach *W. Hoffmann,* a. a. O. S. 177 [1]).

[15]) *v. Drigalski,* „Geschlechtskrankheiten“, a. a. O.[3]), Teil XIII von Bd. 7.

suchungen, auch der Besucher, wurden sichergestellt und für laufende Sanierung gesorgt. Ein günstiger Einfluß auf das Venerievorkommen im Ort war bald erkennbar.

Epid. Genickstarre.

Der *Jahresdurchschnittszugang* 1914—18 betrug 0,11 $^0/_{00}$ K., größter Jahreszugang = 0,15 $^0/_{00}$. Die meisten Fälle sah ich in unsern Rekrutendepots. Meningokokkenträger spielten keine besondere Rolle.

An **Tuberkulose** erkrankten pro Kriegsjahr rund 0,7 $^0/_{00}$ K. bei unsern Korps.

Weilsche Krankheit.

Zugang in $^0/_{00}$ K. *bei unseren Berichtstruppen*: 1. Kriegsj. 0; 2. Kriegsj. 0,1; 3. Kriegsj. 0,07; 4. Kriegsj. 0,01.

Keine Vergleichszahlen des übrigen Heeres verfügbar.

Die ersten Fälle, vom August 1915, stammten aus den Oise-Niederungen bei Noyon; sie sind von *Hübener* und *Reiter*[16]) untersucht, welche in diesem Material die Erreger des infektiösen Ikterus, ihre „Trypanosomageißel- und Kala-azar-ähnlichen Gebilde", nachgewiesen haben, 2. IX. 1915. Die weitere Entwicklung dieser ätiologischen Forschungen ist bekannt [*P. Uhlenhuth* und *Fromme*[17])]. Alle unsere *Weil*-Fälle hatten in der Vorgeschichte irgendwie Berührung mit Teichen oder buchtenreichen stillen Wasserläufen: z. B. gemeinsame Benutzung eines Schwimmbades, Beschäftigung bei einem Fischereikommando usw. Die Gegenden, aus denen die Kranken eingeliefert wurden, waren mückenreich; Ratten sind stets nachgewiesen, wenn auch nicht als „Plage".

Malaria.

Zugänge in $^0/_{00}$ K.

a) bei unsern Berichtstruppen	*I.*	*Kriegsjahr*	*0,03;*	*II.*	*Kriegsjahr*	*0,18;*
	III.	*„*	*0,55;*	*IV.*	*„*	*1,0;*
b) Gesamter westl. Kriegsschauplatz	I.	„	0,15;	II.	„	0,14;
	III.	„	0,44;	IV.	„	2,6;
c) Alle Kriegsschauplätze[7])	I.	„	0,16;	II.	„	1,1;
	III.	„	4,8;	IV.	„	9,9.

Einige frische Fälle von Tertiana duplicata stammten aus dem Sumpfgebiet der Oise (August 1915). An diesem Frontstück waren beim Feind vorher Farbige eingesetzt gewesen; die Gräben, aus welchen unsere Malariafälle herkamen, lagen an einer Stelle nur 30—50 m, an einer anderen 150—200 m von der feindlichen Stellung ab. Anopheles habe ich in der dortigen Gegend mehrfach gefunden; bekanntlich fliegt

---

[16]) *Hübener* und *Reiter*, Dtsch. med. Wochenschr. vom 21. X. 1915.

[17]) *Uhlenhuth* und *Fromme*, Med. Klinik vom 31. X. 1915. „Spirochaeta icterogenes", und *P. Uhlenhuth*, „Weilsche Krankheit", a. a. O.[3]), Teil IX von Bd. 7.

sie bis 1 km weit (Fülleborn). Der Juli 1917 brachte u. a. von einer Division, die aus dem Osten zu uns gekommen war, 34 Malariarückfälle. Die im Herbst 1917 vom Feldsanitätschef angeordnete, auf Erfahrungen im Osten basierende, planmäßige Chininnachbehandlung und gewissenhafte Durchführung des Chininschutzes[18]) hat uns im Westen vor wesentlichen Malariaverlusten bewahrt. Bekanntlich wirkte auch im Osten die Chininprophylaxe befriedigend, nicht so im Balkan (mangelhafte Anwendung? Besonderheiten der Plasmodien dort?).

Von **Fünftagefieber** beobachtete ich Ende 1916 an der Somme 34 Fälle bei einer Division, die kurz vorher aus dem Osten eingetroffen war. Die Erkrankten sind fast durchweg verlaust gewesen.

Unser Jahresdurchschnittszugang an **Scharlach** und **Masern** betrug 1914 bis 1918 = *0,17* bzw. *0,15*$^0/_{00}$ *K.*

Fleckfieber, Rückfallfieber und asiatische Cholera sind bei unsern Berichtstruppen nicht vorgekommen. Auf dem westlichen Kriegsschauplatz war der Gesamtzugang an **Fleckfieber** in den 4 Kriegsjahren 0,03$^0/_{00}$ K., bei der ganzen Armee 0,61$^0/_{00}$, also, dank der sanitären Vorbeugungsmaßnahmen, eine Morbidität, wie etwa die an Scharlach oder Masern (s. o.)! Von Erkrankungen an **asiatischer Cholera** wurden an der Westfront innerhalb 4 Jahren 0,09$^0/_{00}$ K. gezählt, und bei der Armee (alle Kriegsschauplätze) 0,62$^0/_{00}$. Unsere Armeegruppe war, wie der größte Teil des deutschen Feldheeres, ab März 1915 gegen Cholera schutzgeimpft; erste Wiederholung der Impfung im Oktober 1915, zweite im Juli 1916.

Pocken, früher die gefürchtetste Kriegsseuche, haben infolge der gründlichen Schutzimpfung im letzten Weltkrieg für unser Heer überhaupt keine Rolle gespielt.

Das Ringen von 1914—1918, die Besonderheiten der vielerorts erstarrten großen Fronten, die ungeheuern Ansprüche an die körperliche und seelische Widerstandskraft der oft nur dürftig untergebrachten Kämpfer und die Anhäufung von Infektionsstoffen aus aller Herren Länder dicht bei den Unsern haben die Hygiene vor außerordentliche, vielfach völlig neue Aufgaben gestellt. Ihre Leistungen wuchsen mit den Widerständen. Die Seuchenabwehr ist, ebenso wie die Erhaltung der Truppen in gutem Körperzustand, voll gelungen.

---

[18]) *v. Wasielewski,* ebenda, Teil X, 1, s. Einzelheiten. — Ferner *Kirschbaum,* Zeitschr. f. ärztl.-soz. Versorgungswesen. Berlin 1923, H. 6—8.

Ein seltener Weg der Milzbrandinfektion.

Von

Dr. Bundt, und **Dr. Barth,**

Medizinalrat in Halle a. S. Assistent am Hygienischen Institut der Universität Halle a. S.

Man kennt in Deutschland Milzbrandinfektionen im allgemeinen nur bei Arbeitern, die mit der Wartung und Schlachtung von Tieren in der Landwirtschaft oder Fleischerei, oder mit der Verarbeitung tierischer Produkte, der ganzen Kadaver, der Häute, der Haare und Därme, in Abdeckereien, Gerbereien, Roßhaarspinnereien, Bürsten-, Pinsel- und Hutfabriken und ähnlichen Betrieben beschäftigt sind.

Die bestehenden Gesetze und Verordnungen vom 23. VI. 1880 und 1. V. 1894, die Bekanntmachung des Reichskanzlers vom 28. I. 1899, mit der Ergänzung vom 22. X. 1907, das Reichsviehseuchengesetz vom 26. VI. 1909 und die seit dem 1. I. 1910 eingeführte Milzbrandstatistik nehmen daher in ihren Bestimmungen auch nur auf diese Betriebe Rücksicht.

In ihrer Entstehung unklar gebliebene Fälle von Hautmilzbrand in der Form des Milzbrandkarbunkels oder des Milzbrandödems wurden zumeist, und in einem großen Teil der Fälle auch wohl mit Recht, auf den Stich eines am Kadaver eines durch Milzbrand gefallenen Tieres oder sonstwie infizierten Insektes zurückgeführt. Ein Teil der Fälle, wenn auch nur ein kleiner, blieb in seiner Entstehung unaufgeklärt. Dies kann nicht wunderbar erscheinen, wenn man die außerordentlich große Widerstandsfähigkeit und Langlebigkeit der Milzbrandsporen in Betracht zieht, deren Wege und Wirkungen gerade dadurch oftmals der Feststellung entgehen.

Wir glauben daher, daß die nachstehende Schilderung eines Milzbrandfalles, bei dem die tödliche Infektion einen eigenartigen Seitenweg gegangen ist, zur Klärung solcher bisher ungeklärt gebliebenen Erkrankungen beitragen wird und die Aufmerksamkeit der Ärzte, Behörden und des in Frage kommenden Gewerbes verdient. Ein ähnlicher Fall ist unseres Wissens bisher erst einmal von *Risel* (Zeitschr. f. Hygiene 42, 381) im Jahre 1903 veröffentlicht.

Am 29. I. 1924 erkrankte in Halle a. S. der 51 jähr. Arbeiter Rudolf D. an einer schweren Magen-Darmerkrankung, ohne daß dem behandelnden Arzt die Ursache der Erkrankung klar wurde. D. wurde am 1. II.

hochfiebernd und bewußtlos in die medizinische Klinik gebracht. Hier wurde bei dem Fehlen jeder anamnestischen Angabe wegen der sehr starken Bauchdeckenspannung, die vor allem in der Oberbauchgegend bestand, die klinische Diagnose „durchgebrochenes Magengeschwür" gestellt. D. starb bereits in der Nacht vom 1. zum 2. II. Die Leichenöffnung, im Pathologischen Institut der Universität Halle a. S. ausgeführt, ergab folgenden Befund:

„In den oberen Teilen des Jejunums finden sich in einer Ausdehnung von etwa 80 cm ungefähr 40 Milzbrandkarbunkel. Die kleineren sind erbsengroß, die größeren haben etwa die Größe einer Kirsche. Die zu diesem Darmabschnitt gehörigen Gekrösedrüsen sind hochgradig geschwollen, blutig durchsetzt und zum Teil kohlenschwarz. Die Milz ist ziemlich stark vergrößert, blutreich, auf der Schnittfläche quellend, trübe; ihre Zeichnung ist verwaschen. Die übrigen Organe sind makroskopisch frei von Milzbrand."

Gewebestücke aus dem Karbunkel, den erkrankten Gekrösedrüsen und der Milz wurden dem Hygienischen Institut zur bakteriologischen Untersuchung übergeben. Die kulturelle Verarbeitung aller dieser Stücke durch Herrn Dr. *Barth* ergab Kolonien, die nach Wachstum und färberischem Verhalten mit größter Wahrscheinlichkeit bereits als Milzbrandkolonien angesprochen werden durften. Mit einer Bouillonkultur aus der hämorrhagischen Drüse wurde eine Maus infiziert, die nach 48 Stunden starb. Die Sektion ergab Milzbrandveränderungen, und im Herzblut, in der Leber und in der Milz wurden zahllose grampositive, dicke Stäbchen von der Größe der Milzbrandbacillen mit sehr schönen Kapseln festgestellt. Kulturen, aus den Organen der Maus angelegt, ergaben Kolonien, die vollkommen den obenerwähnten, aus dem Leichenmaterial herausgezüchteten Kolonien glichen.

Dieser Befund wurde vom Hygienischen Institut dem Kreisarzt sofort telephonisch gemeldet, der am 3. II. im Hause und in der Familie des verstorbenen D. amtliche Ermittelungen anstellte.

Hierbei ergaben sich keinerlei Anhaltspunkte dafür, daß für die Erkrankung der Genuß milzbrandinfizierten Fleisches oder die Beschäftigung mit milzbrandkranken Tieren oder tierischem Material in Frage käme. Der Kreisveterinärrat bestätigte außerdem, daß in Halle seit Juni 1923 kein Fall von Milzbrand bei Tieren zur Beobachtung gekommen sei. Die Familienmitglieder des D., die mit ihm alle Speisen geteilt hatten, waren überdies sämtlich gesund geblieben.

Bei diesen Ermittelungen wurde aber in Erfahrung gebracht, daß D. Arbeiter in einer hiesigen Großdrogenfirma sei, die sich mit der Einfuhr ausländischer Arzneikräuter beschäftigt. Die sofort in dieser Fabrik angestellten Nachforschungen ergaben, daß D. vor seiner Erkrankung in der Kräuterabteilung mit dem Schneiden von Pflanzen-

teilen an einer Schneidemaschine — ganz ähnlich einer Häckselschneidemaschine — beschäftigt gewesen sei. Er hatte in der Inkubationszeit, 2—14 Tage vor seiner Erkrankung

vom 16. I. bis 19. I. Quecken,
am 21. I. Waldmeister,
vom 22. I. bis 29. I. ungarische Stechapfelblätter

geschnitten.

Da Ungarn vor allem in seinen Flußniederungen als Milzbranddistrikt mit zahlreichen Milzbrandstationen (Weiden) gelten muß, so lenkte sich mein Verdacht auf die Datura Stramonium-Blätter, die D. vom 22. I. bis 29. I., also bis zum Tage seiner Erkrankung geschnitten hatte, zumal Quecken und Waldmeister aus der näheren, milzbrandfreien Umgebung von Halle stammten.

Der hiesige Gewerberat, der an einer zweiten Feststellung am 4. II. teilnahm, schloß sich meiner Mutmaßung an. Wir stellten dabei an der Kräuterschneidemaschine eine Infektionsmöglichkeit sowohl durch Einatmen des Staubes der stark getrockneten Pflanzenteile — die gerade geschnittene Valeriana war auf der Zunge schmeckbar — oder auch vermittels der mit Staub beschmutzten, die zu schneidenden Blätter in die Maschine nachdrückenden Hände fest. Diese letztere Infektionsart kam für die vorliegende Darminfektion in erster Linie in Betracht.

Wir entnahmen aus dem Lager der Handlung 500 g der ganzen und 100 g der von D. geschnittenen Stechapfelblätter und übergaben sie dem Hygienischen Institut der Universität zur bakteriologischen Untersuchung. Der Handlung wurde aufgegeben, die weitere Verarbeitung und den Versand der Droge zu unterlassen. Sie erbot sich sofort, diejenigen Firmen, an die sie schon die Droge abgegeben hatte, von unseren Feststellungen zu unterrichten und von der weiteren Verarbeitung und dem Weitervertrieb abzuhalten.

Im ganzen handelte es sich um 6000 kg der Droge, die in Säcken verpackt war.

Die Untersuchungen im Hygienischen Institut, wiederum von Herrn Dr. *Barth* vorgenommen, werden hier in der Form der Untersuchungs-Niederschrift wiedergegeben.

„Von den uns übersandten Päckchen der geschnittenen und ungeschnittenen Stramoniumblätter wurde eine größere Anzahl Proben folgendermaßen verarbeitet:

Erstens wurden insgesamt 5 Mäusen kleine Stückchen der geschnittenen Blätter in eine Hauttasche eingebracht. Vier der Tiere blieben völlig gesund. Die 5. Maus starb nach 24 Stunden. In ihrer Leber, ihrer Milz und ihrem Herzblut wurden Milzbrandbacillen mit guten Kapseln gefunden. Die Thermopräcipitation nach *Askoli*, die mit Abkochung der Lunge und Leber der Maus angestellt wurde, hatte ein einwandfreies, stark positives Ergebnis.

Einer neuen Maus wurde nun ein Stück Leber und Milz der sezierten Maus unter der Haut eingebracht und eine weitere Maus wurde mit der aus den gleichen Organen gezüchteten Reinkultur subcutan geimpft. Beide Mäuse waren am folgenden Tage tot. Auch bei ihnen wurden in Blut, Leber und Milz zahllose Milzbrandbacillen mit Kapseln gefunden.

Zweitens wurde ein Bouillonaufguß aus einer größeren Menge der geschnittenen Blätter hergestellt, 8 Tage im Brutschrank bei 37° gehalten und ein Teil davon sofort, ein anderer, nachdem er $^1/_2$ Stunde auf 80° erhitzt worden war, je einer Maus eingebracht. Die mit dem nichterhitzten Infus infizierte Maus starb nach 3 Tagen. In ihren Organen fanden sich massenhaft Milzbrandbacillen mit Kapseln. Das mit dem erhitzten Infus geimpfte Tier blieb gesund. Drittens wurden 3 Mäusen Stücke der ungeschnittenen Stramoniumblätter unter der Haut eingebracht. Sämtliche Tiere blieben vollkommen gesund.

Viertens wurden kleine Teile geschnittener und ungeschnittener Stramoniumblätter sofort auf Platten verarbeitet. Während diesmal auf den Platten mit den geschnittenen Blättern trotz größter Aufmerksamkeit keine Milzbrandkolonien gefunden werden konnten, waren auf den mit den ungeschnittenen Blättern beschickten Platten, neben vielen anderen, vereinzelte Kolonien gewachsen, die nach ihrem Aussehen und färberischen Verhalten durchaus milzbrandverdächtig waren. Mit einer Bouillonreinkultur aus einer solchen verdächtigen Kolonie wurde eine Maus infiziert, die nach 30 Stunden gestorben war. Auch in ihren Organen fanden sich massenhaft grampositive, dicke Stäbchen mit breiten gequollenen Kapseln. Eine mit diesen Organen infizierte Maus starb prompt am nächsten Tage. Die aus ihrer Leber und Milz angelegten Kulturen ergaben Milzbrandkolonien in Reinkultur. Zusammenfassend sei festgestellt, daß es gelang, sowohl aus den geschnittenen als auch aus den ungeschnittenen Stramoniumblättern durch Kulturverfahren und Tierversuche einwandfrei Milzbrandbacillen nachzuweisen.

Es erschien noch von Interesse festzustellen, wie lange die Sporen der von uns gewonnenen Milzbrandstämme die Einwirkung des strömenden Dampfes auszuhalten vermochten und ob etwa die drei Stämme (aus Leichenorganen, aus den geschnittenen, aus den ungeschnittenen Blättern) eine verschieden große Widerstandsfähigkeit aufwiesen. Wir infizierten deshalb sterile Seidenfäden mit alten, völlig versporten Kulturen der drei Stämme und legten sie mit doppelter Filtrierpapierhülle in den Dampftopf. Danach wurden die Fäden in sterile Eierbouillon gebracht und 5 Tage im Brutschrank bebrütet.

Es ergab sich nun einwandfrei in mehreren Versuchen, daß die Sporen sämtlicher Stämme gleichmäßig abgetötet waren, nachdem die Fäden 12 Minuten im Dampftopf gewesen waren. Setzten wir die Fäden nur 10 Minuten dem strömenden Dampf aus, so keimten die Sporen aller 3 Stämme spätestens nach 48 Stunden in der Eierbouillon wieder aus."

Der Nachweis der Milzbrandbacillen in den ganzen und geschnittenen Stechapfelblättern macht den Zusammenhang der tödlichen Milzbrandinfektion des D. mit seiner Arbeit, dem Schneiden dieser Blätter, unzweifelhaft. Der Gehalt dieser Blätter an infektiösem Material muß ein nicht unbedeutender sein, da in jeder der beiden ziemlich wahllos aus dem großen Material herausgenommenen Proben Milzbrandkeime festgestellt sind. Die Stechapfelblätter sind von einer Wiener Kräuterfirma geliefert. Sie kommen aus Ungarn, und zwar sicherlich von einem ungarischen Milzbranddistrikt. Die Blätter haben entweder die Milz-

brandsporen aus ihrem Standort auf einer von milzbrandkrankem Vieh vor längerer oder kürzerer Zeit begangenen Weide — in solchen Weiden halten sich Milzbrandsporen nachgewiesenermaßen über ein Jahrzehnt — mit in die Höhe genommen, oder die Keime sind mit dem Staub des Untergrundes im Winde aufgewirbelt auf die Blätter geweht, oder endlich ein milzbrandkrankes Stück Vieh hat mit seinem bacillenhaltigen Kot die Blätter verunreinigt. Die Entwicklung der Dauerform der Sporen ist in jedem Falle gewährleistet.

Es ist kaum anzunehmen, daß uns nur ein glücklicher Zufall bei unserer Probeentnahme aus dem im übrigen unverdächtigen Material gerade zwei stark bacillenhaltige Blätterproben in die Hand spielte. Es muß vielmehr eine weitgehende Infektion der Droge angenommen werden, so daß es als ein Glück zu betrachten ist, daß D. allein der Infektion zum Opfer fiel. Durch Staubeinatmung hätte sehr wohl auch dieser oder jener seiner Mitarbeiter einen Lungenmilzbrand erwerben und daran sterben können. Es erscheint mir daher und nach dem Sitz der Erkrankung im Verdauungsapparat auch wahrscheinlicher, daß D. sich die Infektion beim Essen mit vorher nicht gereinigten Händen zugezogen hat.

Auch auf dem weiteren Wege des Gebrauches scheint mir gerade bei Stechapfelblättern eine Verunreinigung mit Milzbranderregern höchst gefährlich. Wird doch der größte Teil dieser Droge nicht zur Herstellung von Tinkturen und Extrakten benutzt, wobei eine Vernichtung der Infektionskeime zu erwarten wäre, sondern in Substanz ohne vorherige keimtötende Behandlung zu Asthmapulver und Asthmazigaretten verarbeitet. Die nahe Berührung dieser Präparate bei der Herstellung und Benutzung mit Hand und Mund, mit Verdauungs- und Atmungsorganen öffnet der Infektion Tür und Tor, die bei einem Sitz in diesen Organen in 70% der Fälle eine tödliche ist.

Es erscheint somit notwendig, wie in den Betrieben, die ausländische Felle und Tierhaare verarbeiten, so auch für die Handlungen mit ausländischen Pflanzenteilen, soweit diese aus verdächtigen Gegenden stammen, Bestimmungen für die Sicherung der Arbeiter zu erlassen.

Eine wirksame Staubabsaugung, Anlegen von Respiratoren, Bereitstellung von Waschgeräten zur Handreinigung vor dem Essen, das Tragen von Arbeitsanzügen kommen in Betracht. Auch die bakteriologische Untersuchung jeder aus verdächtiger Gegend stammenden Droge, wie sie die betroffene Firma in die Wege geleitet hat, kann hier unterstützend wirken, birgt aber natürlich keine völlige Sicherheit.

Es läßt sich vielleicht ermöglichen, durch ein internationales Abkommen die Einfuhr von Pflanzenteilen aus ausländischen Milzbranddistrikten zu verbieten, freilich steht auch hier die Durchführbarkeit

eines solchen Abkommens in hohem Grade dadurch in Frage, daß die Kontrolle der Kräutersammler auch bei dem besten Willen kaum möglich sein dürfte.

Die allgemeine Desinfektion solcher Drogen in strömendem Dampfe wird sich nur ganz ausnahmsweise, einmal der hohen Kosten wegen, dann aber auch wegen der Schädigung ihrer wirksamen, heilkräftigen Bestandteile durchführen lassen.

Drogen, in denen Milzbranderreger gefunden werden, müssen vielmehr, wie dies auch in unserem Falle geschehen ist, zu allermeist der Vernichtung durch Feuer anheimfallen.

Der heutige Stand der Tuberkulose in Deutschland.

Von

Oberregierungsrat Prof. Dr. **B. Möllers**, Berlin.

Mit 5 Textabbildungen.

Seit dem Deutschen Tuberkulosekongreß in Bad Elster (19. bis 21. V. 1921), auf dem *Martin Kirchner* in seinem einleitenden Vortrage über den *Einfluß des Weltkrieges auf die Tuberkulose* an der Hand zahlreicher Kurven einen Überblick über den damaligen Stand der Tuberkulose im Deutschen Reiche gab, sind 3 Jahre verflossen. In eingehenden Untersuchungen über das Verhalten der Tuberkulosesterblichkeit in den einzelnen Ländern, in Stadt und Land, bei den beiden Geschlechtern und in den verschiedenen Lebensaltern versuchte damals *Kirchner* (Zeitschr. f. Tuberkul. **34**, H. 7, S. 549. 1921) den Gründen für die Zunahme der gefürchteten Volksseuche während des Weltkrieges nachzugehen und kam zu dem Schluß, „daß die infolge der Blockade eintretenden Ernährungsschwierigkeiten der Hauptgrund für den Zusammenbruch Deutschlands und die Zunahme der Tuberkulose gewesen sind". Auf Grund der damals schon bekanntgewordenen Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit in den Jahren 1919 und 1920 gab sich *Kirchner* in der Festschrift zum Deutschen Tuberkulosekongreß (Zeitschr. f. Tuberkul. **34**, H. 3/4, S. 230) jedoch der tröstlichen Hoffnung hin, daß das deutsche Volk in absehbarer Zeit von den Schädigungen des Weltkriegs sich wieder erholen werde. Inwieweit dies bis zum Jahre 1924 in bezug auf die Tuberkulose geschehen ist, soll in nachstehenden Zeilen erörtert werden.

Bekanntlich war diese schon in Friedenszeiten gefürchtetste aller Volkskrankheiten in den letzten Jahrzehnten vor dem Weltkrieg, dank der zielbewußt durchgeführten Bekämpfung im Deutschen Reiche in einem *ständigen gleichmäßigen Rückgang begriffen.* Während im Jahre 1895 von je 10 000 Einwohnern Deutschlands noch 24,9 Personen jährlich an Tuberkulose starben, war diese Zahl bis zum letzten Vorkriegsjahr 1913 auf 14,3 zurückgegangen, also innerhalb von 18 Jahren um 42,6% gesunken.

Mit der Zunahme der Ernährungsschwierigkeiten während der Kriegsjahre nahmen auch die *Tuberkulosesterbefälle im ganzen Reichsgebiete* zu und betrugen auf je 10 000 Lebende berechnet

im Jahre		davon betrafen		
		Tub. der Lungen	akute Miliartuberkulose	Tuberkulose anderer Organe
1914	14,3	12,2	0,2	1,8
1915	14,8	12,8	0,2	1,8
1916	16,2	13,9	0,2	2,1
1917	20,6	18,0	0,2	2,4
1918	23,0	20,2	0,2	2,5
1919	21,1	18,2	0,3	2,7
1920	15,4	13,0	0,2	2,2
1921	13,7	11,6	0,2	1,9

Den Höhepunkt erreichten die Tuberkulosesterbeziffern in den Jahren 1917 bis 1919, um dann rasch abzusinken, so daß das Jahr 1921 bereits ein Minimum von 13,7 auf je 10 000 Lebende erreichte. Die Schwankungen der Tuberkulosesterblichkeitskurve wurden fast ausschließlich durch die *Tuberkulose der Lungen* bedingt. Die Zahl der Sterbefälle an akuter Miliartuberkulose zeigte nur im Jahre 1919 eine geringe Steigerung von 0,2 auf 0,3 und blieb in den anderen Jahren gleichmäßig auf 0,2. Bemerkenswert ist, daß die Zahl der Todesfälle an *Tuberkulose anderer Organe* in den letzten Jahrzehnten langsam, aber ständig zunimmt und selbst in dem sonst günstigen Jahre 1921 mit 1,9 auf je 10 000 Lebende noch größer war als im Jahre 1893, in dem die Reichsstatistik der Tuberkulosetodesfälle begonnen hatte. Während im ganzen Reichsgebiet (außer Elsaß-Lothringen und Mecklenburg) die Todesfälle an Tuberkulose von 1913—1918 um 60,8% zunahmen, stiegen sie in den von der Reichsstatistik erfaßten deutschen Orten mit 15 000 und mehr Einwohnern im gleichen Zeitraum sogar um 91,1% an.

Erfreulicherweise gingen nach dem Kriegsende die Sterbeziffern der Tuberkulose zunächst wieder erheblich zurück und näherten sich im Jahre 1921 bereits den Zahlen der Vorkriegszeit, um vom Jahre 1922 an infolge der wieder einsetzenden Verschlechterung der wirtschaftlichen Verhältnisse und der erneut beginnenden Lebensmittelteuerung wiederum anzusteigen.

Nach der im Reichsgesundheitsamt bearbeiteten Statistik der deutschen Orte mit 15 000 und mehr Einwohnern betrug die Zahl der Sterbefälle an Tuberkulose

im Jahre	Zahl der Berichtsorte	Bevölkerungszahl in Tausenden	Tuberkulosetodesfälle der Zivilbevölkerung	
			absolute Zahl	auf je 10 000 Lebende
1913	382	25 797	40 374	15,7
1914	386	25 904	41 730	16,1
1915	383	25 976	44 805	17,2
1916	383	25 893	48 779	18,8
1917	383	25 738	67 860	26,4
1918	373	25 020	75 160	30,0
1919	364	24 798	65 494	26,4
1920	375	25 284	45 463	18,0
1921	351	26 009	40 925	15,7
1922	335	25 918	43 119	16,6
1923	334	26 105	46 342	17,8

Zu der wechselnden Zahl der Berichtsorte in den einzelnen Jahren ist folgendes zu bemerken:

Seit dem Jahre 1919 fehlen die Orte in Elsaß-Lothringen und in dem an Polen abgetretenen Teile von Posen.

Die bis zum Jahre 1920 an der Monatsstatistik beteiligten 21 Vororte von Berlin sind in den Übersichten seit Januar 1921 in den Stadtbezirken von Neu-Berlin enthalten und erscheinen nicht mehr als selbständige Orte.

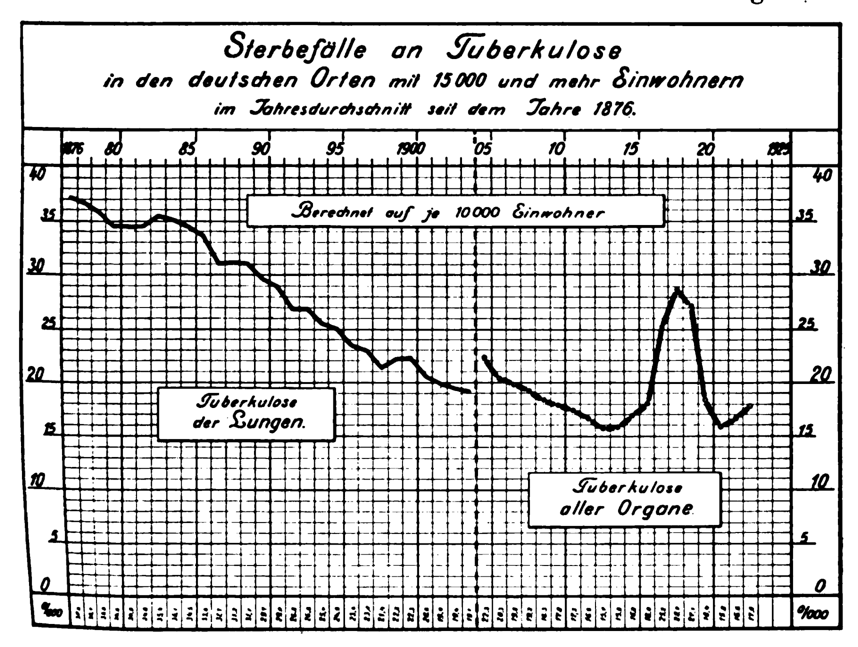


Abb. 1. Sterbefälle an Tuberkulose in den deutschen Orten mit 15 000 und mehr Einwohnern im Jahresdurchschnitt seit dem Jahre 1876.

Im Jahre 1922 sind aus der Berichterstattung ausgeschieden 6 Orte im Saargebiet und 11 Orte des abgetretenen Teils der preußischen Provinz Oberschlesien.

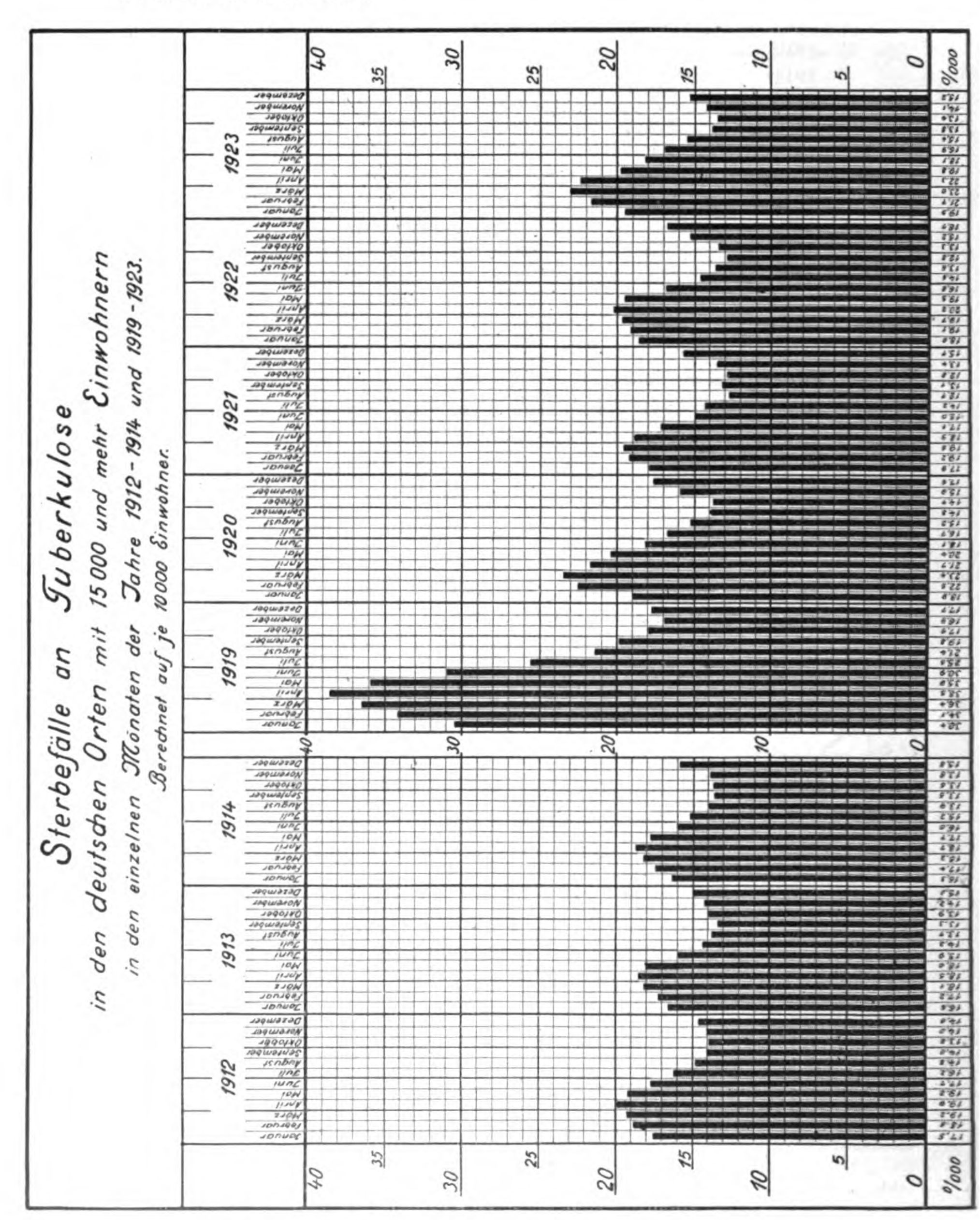


Abb. 2. Sterbefälle an Tuberkulose in den einzelnen Monaten der Jahre 1912—1914 und 1919—1923, berechnet auf je 10 000 Einwohner.

In welcher Weise sich die Tuberkulosesterbefälle auf die *einzelnen Monate des Jahres* verteilen, zeigt vorstehende Abb. 2, welche die 3 Vorkriegsjahre 1912—1914 und die Jahre 1919—1923 umfaßt. Die 4 eigentlichen Kriegsjahre 1915—1918 sind ausgelassen, da wegen des Fehlens einer Bevölkerungszählung die Zahl der während der Kriegsjahre in den Städten jeweils ansässigen Bewohner nicht einwandfrei festzustellen war.

Aus den Monatsübersichten geht einerseits hervor, daß die Zahl der Tuberkulosetodesfälle sich nicht gleichmäßig auf die einzelnen Jahreszeiten verteilt, sondern daß die meisten Tuberkulösen innerhalb der ersten 4 Monate des Jahres ihrer Krankheit erliegen, während in den Monaten August bis Oktober regelmäßig ein Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit eintritt. Andererseits geht aus einem Vergleich der 3 letzten Jahre 1921 bis 1923 deutlich hervor, daß ein von Jahr zu Jahr stärker gewordener Zugang der Tuberkulosetodesfälle in fast jedem Monat der beiden letzten Jahre stattgefunden hat.

Ein ähnliches Bild wie die *Monats*tabellen der deutschen Orte mit 15 000 und mehr Einwohnern ergeben die seit dem Jahre 1921 im Reichsgesundheitsamt zusammengestellten *Wochen*tabellen über die Sterblichkeitsverhältnisse in den 46 deutschen *Großstädten* mit 100 000 und mehr Einwohnern.

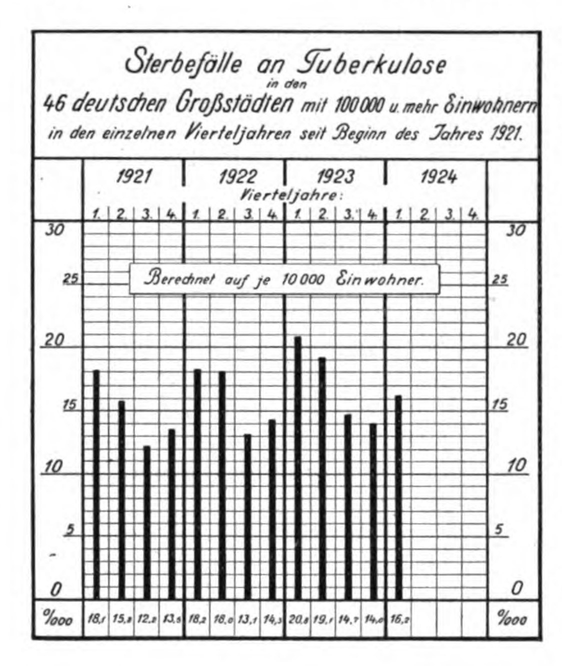
In den genannten deutschen Großstädten, welche etwa 27% der gesamten deutschen Bevölkerung ausmachen, starben, berechnet auf je 10 000 Einwohner und aufs Jahr, an Tuberkulose (siehe auch Abb. 3)

im Jahre	in den Vierteljahren				im ganzen Jahre
	I	II	III	IV	
1921	18,1	15,8	12,2	13,5	14,9
1922	18,2	18,0	13,1	14,3	15,9
1923	20,8	19,1	14,7	14,0	17,1
1924	16,2	—	—	—	—

In absoluten Zahlen ausgedrückt, starben an Tuberkulose in den 46 deutschen Großstädten:

im Jahre	Bevölkerungszahl	absolute Zahl der Tuberkulosetodesfälle
1921	15 035 000	22 438
1922	16 432 000	26 125
1923	16 662 000	28 510

Eine gesonderte Auszählung der Tuberkulosetodesfälle bei Kindern unter 15 Jahren hat in den deutschen Großstädten erst seit dem 1. I. 1923 stattgefunden, und zwar starben auf je 10 000 Lebende in den 4 Vierteljahren 1923 von Kindern unter 15 Jahren 2,3, 2,4, 1,8 und 1,3



an Tuberkulose oder im Jahresdurchschnitt 1923 2,0. In absoluten Zahlen starben im ganzen Jahre 1923 in den Großstädten 3262 Kinder bis zu 15 Jahren an Tuberkulose. Da diese Städte etwa 27% der gesamten deutschen Bevölkerung ausmachen, läßt sich die Zahl der insgesamt im Deutschen Reich im Jahre 1923 an Tuberkulose gestorbenen Kinder bis zu 15 Jahren auf über 12 000 schätzen.

Abb. 3. Sterbefälle an Tuberkulose in den 46 deutschen Großstädten in den einzelnen Vierteljahren seit Beginn des Jahres 1921.

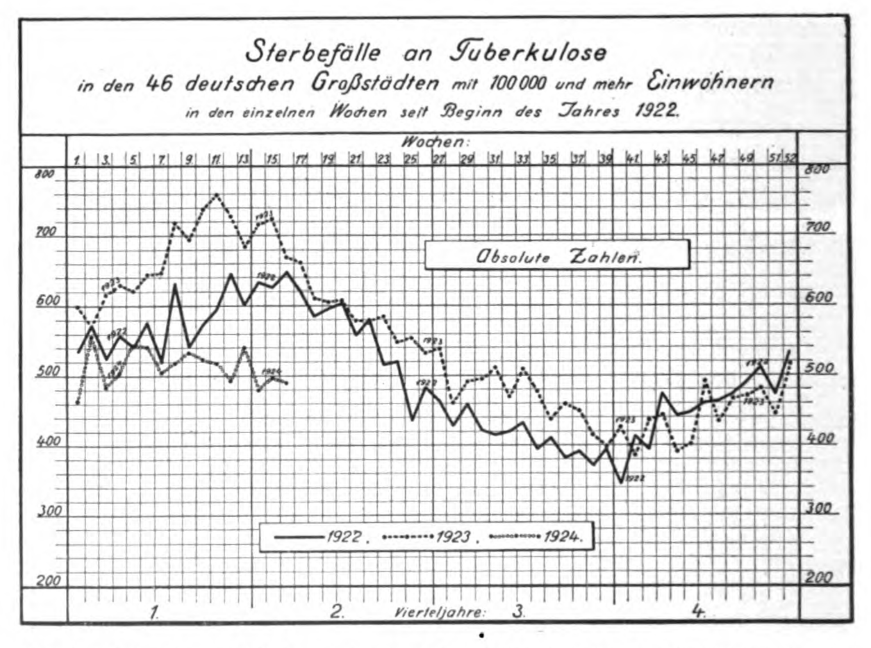


Abb. 4. Sterbefälle an Tuberkulose in den 46 deutschen Großstädten mit 100 000 und mehr Einwohnern in den einzelnen Wochen seit Beginn des Jahres 1922.

Im 1. Vierteljahr 1924 starben in den Großstädten 699 Kinder an Tuberkulose gegenüber 966 im gleichen Zeitraum 1923.

Wie sich die Sterbefälle an Tuberkulose auf die einzelnen Wochen seit Beginn des Jahres 1922 verteilen, zeigt die vorstehende Tabelle, aus der hervorgeht, daß die Zahl der wöchentlichen Sterbefälle in den ersten 40 Wochen des Jahres 1923 regelmäßig höher war, als in den entprechenden Wochen des Vorjahres, während von der 43. Woche des Jahres 1923 an bis auf die jüngste Zeit ein wenn auch geringer Rückgang der Sterbeziffer festzustellen war.

Diese erfreuliche Abnahme der Tuberkulosetodesfälle hat auch in den ersten Monaten des laufenden Jahres 1924 in den deutschen Großstädten angehalten; im 1. Vierteljahr 1924 war die Tuberkulosesterblichkeitsziffer mit 16,2 auf je 10 000 Einwohner sogar noch niedriger als im Jahre 1921 mit 18,1 und noch besonders im Vergleich zu 20,8 im Jahre 1923.

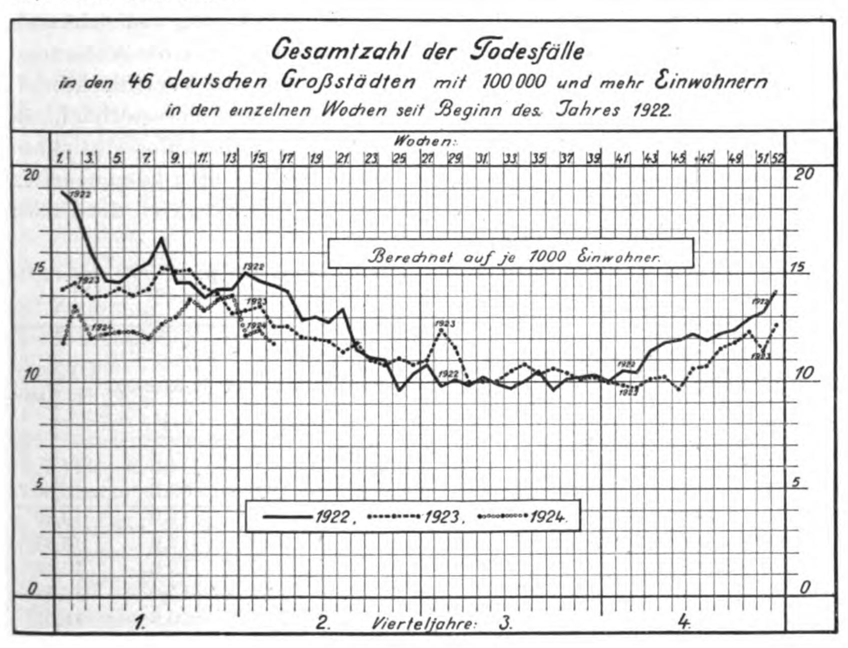


Abb. 5.

Abb. 5 zeigt zum Vergleich mit Abb. 4 eine Gegenüberstellung der Gesamtzahl der Todesfälle an allen Krankheiten in den gleichen 46 Großstädten in den einzelnen Wochen der Jahre 1922, 1923 bis zum Beginn des 2. Vierteljahres von 1924, und zwar berechnet auf je 1000 Einwohner. Die Gesamtzahl der Todesfälle überhaupt blieb in den einzelnen Wochen der Jahre 1922 und 1923 annähernd auf der gleichen

Höhe und war im ganzen Jahre 1923 mit 12,6 etwas niedriger als 1922 (13,4). Umgekehrt sehen wir auf Tabelle IV, daß im Jahre 1923, besonders in den ersten 3 Vierteljahren, erheblich mehr Menschen an Tuberkulose gestorben sind als im Jahre 1922 (1923 : 1,71 gegenüber 1922: 1,59 auf je 1000 der Bevölkerung).

Es wäre selbstverständlich verfrüht, wollte man aus der geringen Abnahme der Tuberkulosetodesfälle im 1. Vierteljahr 1924 schon weitergehende Schlußfolgerungen ziehen, da bei den Schwankungen der Tuberkulosesterblichkeitskurve die verschiedensten Faktoren in Betracht kommen. Von wesentlichem Einfluß wird sicherlich die zukünftige Gestaltung der wirtschaftlichen Lage des deutschen Volkes sein, soweit sie die Möglichkeit einer ausreichenden Ernährung der breiten Volksmassen beeinflußt. Die Witterungsverhältnisse können auf die Tuberkulosesterblichkeit in dem Sinne einwirken, als bei einem langdauernden Winter mit zunehmenden Erkältungskrankheiten mancher Tuberkulöse vorzeitig abstirbt, der bei günstiger Witterung vielleicht noch einige Monate länger am Leben geblieben wäre. Aber auch die Wohnungsnot, der Kohlenmangel, die Arbeitslosigkeit und alle Verschlechterungen der sozialen Verhältnisse beeinflussen die Tuberkulosesterblichkeit.

Eine Gegenüberstellung der verschiedenen Tuberkulosestatistiken aus dem *Reich und einzelnen Ländern* vom Jahre 1911 bis zu den neuesten Zahlen zeigt nachstehende Tabelle, bei welcher als Vergleich die Zahlen von *England und Wales* gewählt wurden.

Es starben an allen Formen der Tuberkulose auf je 10 000 der mittleren Bevölkerung berechnet:

im Jahre	im ganzen Reich[1])	in den Orten mit 15 000 und mehr Einwohnern	in den 46 deutschen Großstädten[3])	in Preußen	in Bayern	in Sachsen	in England und Wales
1911	16,0	17,3	—	15,1	20,9	14,2	**14,5**
1912	15,3	16,6	—	14,6	19,3	13,9	**13,56**
1913	14,3	15,7	—	13,6	17,7	12,9	**13,39**
1914	14,3[2])	16,1	—	13,9	17,4	12,9	**13,47**
1915	14,8	17,2	—	14,5	18,0	13,6	**15,49**
1916	16,2	18,8	—	15,8	19,4	14,0	**16,19**
1917	20,6	26,4	—	20,9	20,2	20,9	**18,01**
1918	23,0	30,0	—	23,6	20,7	24,9	**19,24**
1919	21,1	26,4	—	21,7	18,6	21,9	**12,61**
1920	15,4	18,0	—	15,9	15,1	12,2	**11,28**
1921	13,7	15,7	14,9	13,8	13,5	11,7	**11,21**
1922	—	16,6	15,9	14,5	13,9	12,43	—
1923	—	17,8	17,1	15,19	—	—	—

[1]) Ohne beide Staaten Mecklenburg.

[2]) Seit 1914 ohne Elsaß-Lothringen.

[3]) Eine gesonderte Statistik der 46 deutschen Großstädte mit 100 000 und mehr Einwohnern besteht erst seit dem Jahre 1921.

Aus den vorstehenden Zahlen geht hervor, daß die Tuberkulosesterblichkeit in den Städten im allgemeinen höher ist als im ganzen Reich bzw. in einzelnen Ländern, welche Stadt- und Landbevölkerung umfassen. Auffallend ist es jedoch, daß die 46 deutschen Großstädte mit 100 000 und mehr Einwohnern eine niedrigere Tuberkulosesterblichkeit haben als die mittelgroßen Orte mit 15 000 und mehr Einwohnern. Während die Tuberkulosezahlen in Bayern in den Vorkriegsjahren er-

Die Verteilung der Tuberkulosetodesfälle auf die einzelnen deutschen Länder und die beiden Geschlechter im Jahre 1921 (Veröff. RGA. 1924, Nr. 18).

Nr.	Länder	Mittlere Bevölkerung in Tausenden		Auf je 1000 der mittleren Bevölkerung trafen Lebendgeborene		Zahl der Gestorbenen auf je 10000 d. mittleren männlichen, weiblichen oder gesamten Bevölkerung: an *Tuberkulose* aller Organe		an *allen Todesursachen* zus.	
		m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.
1	Preußen	18 380	19 680	27,3	23,7	13,9	13,6	145,6	133,2
2	Bayern	3 481	3 772	29,1	25,0	12,8	14,2	162,9	150,1
3	Sachsen	2 250	2 539	25,6	21,4	12, 2	11,3	133,8	119,3
4	Württemberg	1 239	1 345	25,3	22,0	11,7	13,4	137,1	133,0
5	Baden	1 091	1 179	28,0	24,2	15, 2	17,4	144,0	134,2
6	Thüringen	742	812	29,0	24,5	11,9	11,5	142,0	128,5
7	Hessen	639	686	25,2	21,7	15,2	15,8	126,8	122,4
8	Hamburg	506	562	19,9	16,7	14,8	12,0	130,1	117,5
9	Mecklenburg-Schwerin	328,9	346,1	29,3	25,8	12,0	10,8	161,6	151,8
10	Oldenburg	261,1	273.5	28,2	25,5	10,8	11,9	120,6	109,5
11	Braunschweig	234,4	257,9	25,5	21,1	14,1	14,6	141,0	129,2
12	Anhalt	163,6	176,9	28,3	23,7	14,3	13,7	152,1	136,1
13	Bremen	153,4	164,9	23,6	21,0	19,3	17,7	129,2	122,6
14	Lippe	74,0	84,8	26,7	21,1	11,0	12,1	125,4	111,7
15	Lübeck	59,3	63,8	22,6	20,1	16,8	12,9	142,5	130,3
16	Waldeck	32,1	35,9	23,3	19,4	10,9	10,6	130,8	109,7
17	Schaumburg-Lippe	22,9	24,6	22,0	20,4	8,3	14,6	130,1	120,3
	Deutsches Reich (ohne Mecklenburg-Strelitz)	29 659	32 003	27,2	23,5	13,6	13,6	145,4	133,3
	Deutsches Reich ohne beide Mecklenburg) 1921	60 987		25,2		13,7		138,9	
	Desgl. nach dem jeweiligen Gebietsstand ohne Elsaß-Lothringen 1920	60 257		25,8		15,4		150,7	
	1919	62 130		20,0		21,1		155,6	
	1918	64 168		14,3		23,0		246,8	
	1917	64 716		13,9		20,6		203,5	
	1916	65 056		15,3		16,2		192,6	
	1915	65 213		20.5		14,8		214,5	
	1914	65 115		27,0		14,3		190,6	
	1913	64 319		27,6		14,3		149,8	

heblich über dem Reichsdurchschnitt standen, haben sich dort die Verhältnisse nach Kriegsende erheblich gebessert und nunmehr den Reichsdurchschnitt erreicht. Die Tuberkulosezahlen aus Sachsen sind günstiger als der Reichsdurchschnitt und sind nur um weniges höher als die Zahlen von England und Wales.

Die vorstehende Zusammenstellung (S. 267) gibt eine Übersicht über die *Ausbreitung der Tuberkulose in den einzelnen Ländern* Deutschlands, nach den *beiden Geschlechtern* getrennt, auf Grund der Todesursachenstatistik für das Jahr 1921 (Veröff. RGA. 1924, Nr. 18, Sonderbeilage), wobei zu bemerken ist, daß das Jahr 1921 die bisher niedrigsten *Verhältniszahlen* an Tuberkulosetodesfällen im Deutschen Reiche aufweist und daß die Tuberkulosetodesfälle, wie oben ausgeführt, in den Jahren 1922 und 1923 wieder zugenommen haben. Aus der Zusammenstellung geht hervor, daß die Zahl der Einwohner weiblichen Geschlechts in jedem einzelnen deutschen Lande erheblich größer ist als die Zahl der männlichen Einwohner, während umgekehrt bei den Lebendgeborenen und bei der Gesamtzahl der an allen Todesursachen Gestorbenen das männliche Geschlecht erheblich überwiegt. Die Zahl der an Tuberkulose aller Organe Gestorbenen, auf je 10 000 der mittleren männlichen und weiblichen Bevölkerung berechnet, war dagegen im Jahre 1921 im ganzen Deutschen Reiche (außer Mecklenburg-Strelitz) bei beiden Geschlechtern völlig gleich (13,6).

Die *Tuberkulosetodesfälle* verteilen sich aber keineswegs gleichmäßig auf die einzelnen Länder. Beim *männlichen* Geschlecht entfielen die meisten Tuberkulosetodesfälle, berechnet auf je 10 000 der mittleren männlichen Bevölkerung, auf Bremen (19,3), Lübeck (16,8), Baden und Hessen (je 15,2) und Hamburg (14,8), während der Durchschnitt im ganzen Reiche nur 13,6 betrug. Die geringsten Zahlen an Tuberkulosetodesfällen beim männlichen Geschlecht wiesen Schaumburg-Lippe (8,3), Oldenburg (10,8), Waldeck (10,9), Lippe (11,0) und Württemberg (11,7) auf.

Beim *weiblichen* Geschlecht kommen auf je 10 000 der mittleren weiblichen Bevölkerung die meisten Tuberkulosetodesfälle auf Bremen (17,7), Baden (17,4), Hessen (15,8), Braunschweig (14,6), Schaumburg-Lippe (14,6) bei einer Durchschnittszahl im ganzen Reiche von 13,6. Die geringsten Tuberkulosesterblichkeitszahlen bei der weiblichen Bevölkerung weisen Waldeck (10,6), Mecklenburg-Schwerin (10,8), Sachsen (11,3), Thüringen (11,5) und Oldenburg (11,9) auf.

Die Länder mit den höchsten *Sterbezahlen an allen Todesursachen zusammen*, berechnet auf je 10 000 der gesamten Bevölkerung, stimmen keineswegs mit den Ländern der höchsten Tuberkulosesterblichkeit überein. Über dem Durchschnitt (männliches Geschlecht 145,4, weibliches Geschlecht 133,3) lagen die Gesamtsterblichkeitszahlen beim

männlichen Geschlecht in Bayern (162,9), Mecklenburg - Schwerin (161,6), Anhalt (152,1), beim weiblichen Geschlecht in Mecklenburg-Schwerin (151,8), Bayern (150,1), Anhalt (136,1) und Baden (134,2).

Der Anteil der Tuberkulose an der Gesamtsterblichkeit betrug im Jahre 1921 im ganzen Deutschen Reiche beim männlichen Geschlecht 9,4%, beim weiblichen 10,2%.

Über die Verteilung der *Tuberkulosetodesfälle auf die einzelnen Altersklassen*, berechnet auf je 10000 in jeder Altersklasse Lebende des männlichen und weiblichen Geschlechts, liegen die einschlägigen Zahlen aus Preußen bis zum Jahre 1921 einschließlich vor, welche einen interessanten Überblick über die Bedeutung der Tuberkulose im Säuglings-, Kleinkindes- und Schulalter während der Kriegs- und Nachkriegszeit geben; als Vergleich mit der Vorkriegszeit sind die Durchschnittszahlen der Jahre 1909/13 angeführt (nach den Sterblichkeitstafeln des preußischen Statistischen Landesamts und *H. Dornedden*, Klin. Wochenschr. Nr. 6, S. 239. 1924).

Aus der nebenstehenden Zusammenstellung geht hervor, daß die Tuberkulosesterblichkeit im Jahre 1921 gegenüber dem Vorkriegsjahrfünft in den ersten beiden Lebensjahren deutlich zurückgegangen ist, während die Sterblichkeit im 3. bis 15. Lebensjahre annähernd den Vorkriegszahlen entspricht. In dem Lebensalter von 15—25 Jahren war dagegen die Tuberkulosesterblichkeit des männlichen Geschlechts im Jahre 1921 noch erheblich höher als

Tuberkulosesterblichkeit in Preußen,
berechnet auf je 10 000 in jeder Altersklasse Lebende männlichen und weiblichen Geschlechts.

Jahr	0.—1. Jahr		1.—2. Jahr		2.—3. Jahr		3.—5. Jahr		5.—10. Jahr		10.—15. Jahr		15.—20. Jahr		20.—25. Jahr	
	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.
1909—13	22,62	18,57	15,30	13,46	8,70	8,25	5,91	5,93	3,84	4,82	3,93	6,71	11,93	14,77	19,67	19,46
1914	19,18	15,99	12,69	11,76	7,22	7,17	4,81	5,29	3,79	4,42	3,87	6,42	12,70	14,33	19,13	18,52
1915	14,66	10,86	12,17	10,92	8,12	7,38	5,32	6,43	3,96	4,88	3,94	7,22	13,84	16,11	20,31	19,49
1916	11,36	9,61	12,71	11,64	9,37	8,54	6,76	7,16	4,44	4,78	5,13	8,27	16,09	18,08	20,49	21,64
1917	21,16	18,56	19,24	17,72	14,73	15,54	8,87	9,24	5,94	7,70	5,99	10,28	23,35	23,73	29,48	26,91
1918	19,51	16,81	19,56	18,49	13,99	13,41	9,85	11,04	6,22	8,49	6,37	11,12	27,74	28,60	35,43	32,88
1919	20,54	19,44	22,82	21,03	21,18	20,52	13,93	14,97	6,94	9,48	6,47	11,68	27,61	26,87	33,18	28,38
1920	18,63	14,02	17,03	15,05	11,14	9,63	8,20	8,48	4,73	6,67	4,42	7,80	16,95	18,15	24,93	21,72
1921	18,00	15,32	10,66	9,61	8,34	7,65	5,75	5,83	3,70	4,45	3,58	5,86	13,18	14,55	23,76	18,48

in den Vorkriegsjahren. In den späteren Lebensaltern ist bei beiden Geschlechtern ein zum Teil sogar erheblicher Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit zu verzeichnen.

Nachstehende Übersicht zeigt für das ganze Deutsche Reich die Verteilung der Tuberkulosetodesfälle auf je 10000 in jeder Altersklasse Lebende während der Kriegsjahre

Altersklasse	1914	1915	1916	1917	1918	1919
0—1	19,3	16,6	17,3	20,2	19,6	19,8
1—5	8,0	8,7	10,1	11,3	12,9	16,8
5—15	4,6	4,9	5,6	7,0	7,6	7,6
15—30	17,1	18,1	19,4	25,4	29,7	26,9
30- 60	18,9	19,5	21,0	26,6	29,1	25,0
60—70	21,0	21,3	23,8	29,0	29,9	28,0
70 u. mehr	13,3	13,6	15,5	17,5	18,2	16,8
zusammen	14,3	14,8	16,2	20,6	23,0	21,1

Bei einem so chronischen Leiden wie der Tuberkulose ist die *Sterbeziffer* allein noch kein erschöpfender Gradmesser für die Verseuchung eines Volkes mit dieser Krankheit, sondern mindestens ebenso wichtig ist die *Erkrankungsziffer* für die Beurteilung der Ausbreitung. Über die Erkrankungshäufigkeit können aber leider bisher noch keine zuverlässigen statistischen Angaben aus dem ganzen Deutschen Reiche gemacht werden, weil die Anzeigepflicht für Tuberkuloseerkrankungen in den Einzelstaaten noch verschieden gehandhabt wird. Während einige Länder keinerlei Anzeigeverpflichtung für tuberkulöse Erkrankungen haben, besteht in anderen eine Anzeigepflicht nur für vorgeschrittene Tuberkuloseerkrankungen im Falle des Wohnungswechsels oder bei hochgradiger Gefährdung der Umgebung. In einigen Ländern werden nur die ansteckenden Fälle von Lungen- und Kehlkopftuberkulose gemeldet, während jede Erkrankung an ansteckender Tuberkulose ohne Rücksicht auf die davon betroffenen Organe nur in wenigen Ländern (Mecklenburg-Schwerin, Lippe und Schaumburg-Lippe) bisher anzeigepflichtig ist.

Im größten deutschen Bundesstaat *Preußen* ist seit dem neuen Tuberkulosegesetz vom 4. VIII. 1923 *jede ansteckende Erkrankung an Lungen- und Kehlkopftuberkulose* anmeldepflichtig, so daß hier diejenigen Fälle, in denen andere Formen der Tuberkulose zur Feststellung gelangen, in der Statistik nicht erfaßt werden. Im 1. Vierteljahr 1924 wurden in Preußen rund 14 000 Fälle von ansteckender Lungen- und Kehlkopftuberkulose gemeldet, was einer Gesamtzahl von etwa 50—60 000 Fällen im Jahre entsprechen dürfte.

Da die mittleren Bevölkerungszahlen von Preußen mit 38 Millionen Einwohnern etwa 61% der Gesamtbevölkerung des Deutschen Reiches

mit 62 Millionen Einwohnern ausmachen, so würde sich unter Zugrundelegung der preußischen Zahlen für das ganze Reich eine Zahl von rund 100 000 Personen mit ansteckender Lungen- und Kehlkopftuberkulose ergeben. Wenn man nun berücksichtigt, daß bei der kurzen Zeit seit der Einführung des preußischen Tuberkulosegesetzes die Handhabung der Anzeigepflicht noch nicht überall mit der nötigen Vollständigkeit erfolgt, indem manche Ärzte, sei es aus Unkenntnis der Bestimmungen oder aus Rücksichtnahme auf die Familien der Erkrankten, die Anzeige unterlassen oder zunächst noch hinausschieben, so dürfte die *Zahl der tatsächlich zur Zeit in Deutschland vorhandenen Personen mit ansteckender Tuberkulose auf über 200 000 geschätzt* werden können.

Auf Grund der Erfahrungen aus solchen Ländern, in welchen schon seit einer Reihe von Jahren die Anzeigepflicht sowohl für Todesfälle wie für alle Erkrankungen an offener Tuberkulose besteht, ist festgestellt worden, daß mit großer Regelmäßigkeit die Zahl der wegen offener Tuberkulose in die amtlichen Tuberkuloselisten eingetragenen Personen alljährlich annähernd doppelt so groß ist wie die Zahl der Tuberkulosetodesfälle. Demnach könnte man die Zahl der an offener Tuberkulose Erkrankten im Deutschen Reich in dem Jahre 1921, in welchem hier, ohne die beiden mecklenburgischen Staaten, 83 017 Sterbefälle an Tuberkulose nach der letzten Todesursachenstatistik (Veröff. Reichsgesundheitsamt 1924, H. 18) aufgezeichnet waren, auf ungefähr 170 bis 180 000 schätzen. Berücksichtigt man weiter die seit dem Jahre 1921 erfolgte Zunahme der Tuberkulosetodesfälle im Jahre 1923 um rund 15%, so kommen wir gleichfalls auf eine Zahl von *mindestens 200 000 Kranken mit offener Tuberkulose im Deutschen Reich.*

Eine genaue Feststellung der Zahl der ansteckungsfähigen Tuberkulosekranken, die im Interesse der zu treffenden Bekämpfungsmaßnahmen dringend erwünscht wäre, wird erst möglich sein, wenn die im Entwurf des neuen Reichstuberkulosegesetzes vorgesehene Einführung der Anzeigepflicht für alle ansteckenden Erkrankungen an Lungen- und Kehlkopftuberkulose in allen deutschen Ländern durchgeführt sein wird. Bis dahin wird man sich bei der Beantwortung der Frage, wie hoch die Zahl der Tuberkuloseerkrankungen in Deutschland gegenwärtig sein mag, eine gewisse Zurückhaltung auferlegen müssen.

Immerhin muß nach den übereinstimmenden Urteilen der Gesundheitsbehörden wie der Ärzte festgestellt werden, daß der Umfang und die Art und Weise, in denen Ansteckung und Erkrankung an Tuberkulose in den letzten Jahren in der deutschen Bevölkerung zugenommen haben, äußerst beängstigend sind. Jedenfalls hat diese Krankheit unter Jugendlichen und Erwachsenen, also in der gesamten Bevölkerung, *in den letzten Jahren eine beklagenswerte Zunahme* erfahren, wenn dies auch in der entsprechenden Steigerung der Tuberkulosesterblichkeit bei

dem chronischen Verlauf der Krankheit erst später voll in die Erscheinung treten wird.

Kennzeichnend ist, daß eine fortlaufende Mehrung der Zugänge in den *Tuberkulosefürsorgestellen* überall im Reiche schon seit dem Jahre 1922 wahrgenommen ist und noch jetzt andauert. Sie betrug z. B. in Berlin für das Jahr 1922/1923 nicht weniger als 29% gegenüber der gleichen Zeit des Vorjahres.

Besonders bemerkenswert ist die *Zunahme der Tuberkuloseerkrankungen bei den kleinen Kindern.* Unter den Säuglingen, die im *Waisenhaus der Stadt Berlin* untergebracht sind, wurde in den letzten Jahren eine bis dahin nicht gekannte Steigerung der Tuberkulosefälle festgestellt, wie sich aus nachstehender Tabelle ergibt:

Zeit vom 1. I. — 31. XII.	1913	1917	1921	1923
Absolute Zahlen der aufgenommenen Säuglinge . .	2687	1516	2715	1741
Davon tuberkulosekrank ‰	5,5	8,5	8,1	9,1

Im ersten Vierteljahr 1924 wurden unter den dem Waisenhaus als gesund zugeführten neuaufgenommenen Säuglingen 14 ‰ bereits als tuberkulös festgestellt. Die Zahl der Tuberkulösen im Säuglingsalter stieg somit im Waisenhaus Berlin im Jahre 1924 auf etwa das Zweieinhalbfache der Vorkriegszeit. Wenn es sich hier auch nur um die geringen Zahlen einer einzelnen Anstalt handelt, so können diese doch als Gradmesser für die zunehmende Verseuchung der jüngsten Jahrgänge der Großstadtbevölkerung mit Tuberkulose angesehen werden.

Aus der Kinderklinik in Heidelberg berichtete Prof. *Moro*, daß eine Zunahme der Tuberkuloseinfektionen besonders im *Säuglings- und Kleinkindesalter* in erschreckendem Maße zu verzeichnen sei. Besonders auffallend sei die Tatsache, daß in diesem Jahre schwerste Fälle von *innerer Tuberkulose bei Kindern des Mittelstandes* festgestellt seien, was er früher in diesen Kreisen nicht oder kaum zu beobachten Gelegenheit gehabt *hätte.*

Die Ursachen für den erneuten Anstieg der Tuberkuloseerkrankungen sind ohne weiteres klar.

Infolge des Währungsverfalls und der wirtschaftlichen Not sind weite Kreise des Volkes nicht mehr in der Lage, sich die zum Lebensunterhalt erforderlichen Lebensmittel in erforderlicher Menge und Güte zu verschaffen, die schlechte Ernährung vermindert die Widerstandsfähigkeit des Körpers gegen die Infektion, die Überfüllung der Wohnungen begünstigt die Ausbreitungsmöglichkeiten der Tuberkulose. Nur ein kleinster Teil der Tuberkulösen ist heute noch in der Lage, die hohen Kosten für kräftige Ernährung, Arzt, Arzneien, Sanatorien oder Krankenhausaufenthalt zu bezahlen. Viele offene Tuberkulöse, welche

früher in geeigneter Weise abgesondert und zur Ausheilung gebracht werden konnten, bleiben jetzt ohne zweckmäßige Behandlung innerhalb ihrer Familie, verkehren ungehemmt mit den Gesunden und verbreiten so den Ansteckungsstoff in immer weitere Kreise. Aussicht auf baldige Besserung im Kampf gegen die Tuberkulose ist nicht vorhanden, solange die erwähnten Ursachen der Verschlimmerung ungeschwächt fortdauern.

Infolge der ungünstigen finanziellen und wirtschaftlichen Lage des Deutschen Reiches hat sich ebenso wie die öffentlichen Betriebe auch die Gesundheitswirtschaft einem bis an die äußersten Grenzen der Erträglichkeit ausgedehnten *Abbau* unterwerfen müssen. Nach einer im Frühjahr 1924 bei den großen Tuberkuloseorganisationen Deutschlands veranstalteten Umfrage des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose sind im Jahre 1923 hauptsächlich infolge der wirtschaftlichen Schwierigkeiten von den größeren Tuberkuloseanstalten Deutschlands nicht weniger als 36 Heilstätten für Erwachsene mit 3577 Betten, 7 Kinderheilstätten mit 940 Betten, 2 Genesungsheime mit 242 Betten und 3 Versorgungs-(Lungen-)Krankenhäuser mit 251 Betten *geschlossen* worden, während eine weitere Zahl von Anstalten ihren Betrieb wesentlich einschränken mußte.

Wenn auch zu hoffen ist, daß ein Teil der Anstalten im Laufe des jetzigen Jahres die finanziellen Schwierigkeiten überwinden wird und gegebenenfalls unter einem Wechsel des Besitzers den Betrieb wieder aufnehmen kann, so bedeutet dieser *Notabbau der Kampfeseinrichtungen gegen die Tuberkulose* gerade in heutiger Zeit mit Rücksicht auf den erneuten Anstieg der Tuberkulosesterblichkeit eine *äußerst bedauerliche Tatsache*.

Die Zahl der im heutigen Deutschen Reich Mitte des Jahres 1923 vorhanden gewesenen Tuberkuloseeinrichtungen betrug nach Angabe des Tuberkulose-Zentralkomitees

198	Heilstätten für Erwachsene	mit	20 414	Betten
257	Kinderheilstätten	„	18 983	„
45	Genesungsheime	„	2 544	„
14	Versorgungs-(Lungen-)Krankenhäuser	„	1 085	„
	Insgesamt 514 Anstalten	„	43 026	„

von denen die inzwischen geschlossenen Anstalten in Abzug zu bringen sind.

Legt man sich die Frage vor, ob die vorstehende Zahl der in Deutschland vorhandenen Anstaltsbetten für die Unterbringung der offenen Tuberkulösen einigermaßen ausreicht, so ist zu bedenken, daß die Genesungsheime in der Regel keine ansteckungsfähigen Kranken aufnehmen. Aber auch die Lungenheilstätten sind nur in einem bestimmten Prozentsatz auf die Aufnahme von offenen Tuberkulösen eingerichtet,

der bei den einzelnen Anstalten außerordentlich verschieden ist und nach dem letzten Jahresbericht deutscher Lungenheilanstalten 1922 (*Ulrici* in Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 57, H. 3, S. 332. 1924) für die Männer zwischen 16 und 71, für Frauen zwischen 12 und 59% schwankt. Setzt man sämtliche in Anstaltspflege befindlichen Lungentuberkulösen gleich 100, so ergab sich für das Jahr 1922

	Männer	Frauen	Kinder
Stadium I	35	43	39
Stadium II	35	32	39
Stadium III	23	18	16
Vorgeschrittenes und Endstadium .	7	7	6

Im Durchschnitt wird man annehmen können, daß von 43 000 Anstaltsbetten in Deutschland noch nicht 20 000 von Kranken mit ansteckenden Formen der Tuberkulose besetzt werden, so daß bei einer *geschätzten Zahl von 200 000 offenen Tuberkulösen nur etwa der zehnte Teil* dieser Kranken der Segnungen einer *geordneten Anstaltspflege* teilhaftig wird. Die Zahl der vorhandenen Anstaltsbetten dürfte also nicht nur nicht abgebaut, sondern müßte im Gegenteil noch erheblich vermehrt werden, wenn sie nur dem dringendsten Bedürfnis genügen sollte. Da jedoch bei der gegenwärtigen Wirtschaftslage des deutschen Volkes die Errichtung neuer Tuberkuloseanstalten ausgeschlossen erscheinen dürfte, muß heute der Schwerpunkt der deutschen Tuberkulosebekämpfung mehr als je in dem *Ausbau des Fürsorgestellenwesens* liegen.

Allen Sparsamkeitsbestrebungen zum Trotz zwingt die zunehmende Tuberkulosegefahr dazu, den Kampf gegen die mörderische Volksseuche mit allen zu Gebote stehenden Mitteln fortzusetzen.

(Aus der kreisärztlichen Praxis — für die kreisärztliche Praxis.)

Varicellen bei Erwachsenen-Pocken?

Von

Prof. Dr. **E. Meder,**

Kreis-Med.-Rat, Köln-Nord.

Die Pockendiagnose gehört nicht selten zu den schwierigsten Aufgaben, die an den Medizinalbeamten herantreten, besonders bei unserer gut geimpften Bevölkerung, bei der man die Pocken meist nur als Varioloiden zu sehen bekommt, deren abortive Formen auch dem Geübten schwere Rätsel aufgeben können. Selbst in größeren Krankenhäusern — ich nenne aus der letzten Zeit die Duisburger Epidemië (1908) und die große Dresdener (1918/19) — waren die ersten leichten Fälle bei Erwachsenen, ehe bei weiterem Umsichgreifen die Pockennatur erkannt wurde, für Varicellen gehalten worden, und da es meist die Varicellen Erwachsener sind, die leicht zu solch folgenschweren Verwechslungen Veranlassung geben, sollen ihnen diese Zeilen gelten.

Als Unterlage stehen mir 21 Fälle von Varicellen Erwachsener im Alter von 15–33 Jahren zur Verfügung, die in den Jahren 1908–1923 in Köln zur amtlichen Kenntnis kamen, bei 13 war ich selbst bei den Ermittlungen beteiligt. Von 5 Fällen habe ich nur kurze Notizen, sie scheiden bei der Besprechung der klinischen Erscheinungen so gut wie ganz aus. Zu den 21 kommen dann noch weitere 3 Fälle, die in den Jahren 1916/17 in der Krankenanstalt Lindenburg Aufnahme gefunden, bei ganz klarer Diagnose nicht pockenverdächtig waren und daher der Polizei nicht gemeldet wurden.

Für eine Großstadt und 16 Jahre sind 24 Fälle keine große Zahl, doch darf man daraus keineswegs schließen, daß Varicellen hier bei Erwachsenen selten sind. Sie kommen nur selten zur Anzeige — eine Anzeigepflicht besteht ja nicht —, oft nicht einmal in ärztliche Behandlung, geschweige denn in ein Krankenhaus, es sei denn, daß sich Pocken in der Nähe zeigten. So kamen im Jahre 1916, in dem hier beim Militär ein paar Pockenfälle vorgekommen waren, so daß Polizei- wie Militärbehörde die Ärzte zu erhöhter Aufmerksamkeit aufgefordert hatten, allein 7 Fälle zur Anzeige. In dieses Jahr fallen dann noch 2 nicht angemeldete, die aber vermutlich auch nicht ins Krankenhaus geschickt worden wären, hätte nicht die „Pockengefahr“ bestanden.

Jedenfalls muß es wundernehmen, daß in vielen Lehrbüchern, besonders älteren (Literatur s. bei *P. Krause*, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 881) die

Varicellen als eine *ausschließliche* Kinderkrankheit erklärt werden, erst ganz neuerdings lautet es anders. Aber auch sehr erfahrene amerikanische Ärzte haben sich bei einer Besprechung der Pockenepidemie in Ohio 1899[1]) noch in ersterem Sinne ausgesprochen. Wenn man dann liest, daß die ersten Fälle dort vernachlässigt wurden, weil man sie für Varicellen hielt, da die gewöhnlichen Beschreibungen in den Lehrbüchern auf sie nicht paßten, die Efflorescenzen nicht tief saßen und nur wenige Narben hinterließen, die Letalität auch nur ca. 1,9% betrug, so möchte man fast an der Richtigkeit der Pockendiagnose zweifeln. Freilich sind, wie vorher aus Afrika, Südamerika und Australien, jetzt auch aus England und der Schweiz bei den allerneuesten Epidemien ebenfalls ganz auffallend geringe Sterblichkeitsziffern mitgeteilt.

Unsere 24 Kranken standen im Alter von 15—33 Jahren. Nur 4 waren über 30 Jahre, 7 unter 20 Jahren, durchschnittliches Alter 22,8 Jahre. Zweimal waren Geschwister befallen von 15 und 19, bzw. 20 und 19 Jahren, die in Abständen von 14 Tagen (Inkubationszeit), bzw. 4—5 Wochen nacheinander erkrankten. Von den 19 Patienten, über die ich genauere Aufzeichnungen habe, ist in anamnestischer und klinischer Beziehung, allerdings mit dem für nichtklinisches Material gebotenen Vorbehalt, folgendes mitzuteilen:

Nur in (6) ganz leichten Fällen trat der Ausschlag *ohne Allgemeinstörungen* auf. Meist war Fieber mit deutlichen Allgemeinsymptomen 1—2 Tage vorhergegangen, 5 mal Schüttelfrost (darunter in 2 Fällen wiederholter), dagegen wurden Kreuzschmerzen, Erbrechen und Übelkeit stets vermißt. War höheres Fieber (über 39°) dagewesen (6 Fälle), so hatte es — einmal bei einem 17 jährigen jungen Mann sogar mit Fieberdelirien — in der für die Varicellenkurve charakteristischen Weise auch *nach* Ausbruch des Ausschlags angehalten, im Gegensatz zu der bei Pocken den Ausbruch des Exanthems begleitenden Remission. *Zutreffendenfalls kann also schon die Fieberkurve diagnostisch ausschlaggebend sein.* Daß gelegentlich auch schwere Abgeschlagenheit und Muskelerschlaffung, wie sie nach *Wanklyn*[2]) bei Pocken mit einigermaßen dichtem Ausschlag nie fehlt, bei schweren Varicellen vorkommen kann, lehrte unser 1. Fall eines 20 jährigen, großen, kräftigen Gymnasiasten L., der bei einer Temperatur von 39,5° wie hingemäht im Bett lag und ohne Unterstützung kaum auf kurze Zeit aufsitzen konnte. Da sich bei ihm eine weitere Seltenheit (stärkeres Befallensein beider Handteller) fand, so machte die Diagnose zunächst einiges Kopfzerbrechen.

Wenn auch unsere Kranken meist ihren Körper nicht so genau werden beobachtet haben wie das im Krankenhaus geschieht und den Ausschlag erst gesehen haben werden, wenn er im Gesicht sichtbar wurde, so gaben doch 5 ganz bestimmt an, daß er zuerst am Körper aufgetreten sei und danach erst im Gesicht.

Was die Differentialdiagnose nach der *Form der einzelnen Efflorescenzen* anlangt, so will ich darauf nicht näher eingehen. In den Lehrbüchern ist das mehr oder weniger breit auseinandergesetzt. Diese besonderen

Eigentümlichkeiten der Varicellen erklären sich ungezwungen aus ihrem oberflächlichen Sitz. Die Varicellenpustel und -bläschen haben eine dünne Decke, die weniger gespannt und leichter verletzlich ist. Ihre Begrenzung ist daher auch oft unregelmäßiger. Die Unterlage bildet nicht, wie bei den tiefer sitzenden Pocken, ein Infiltrat, das sich oft wie ein Schrotkorn anfühlt. *Wanklyn*[2]) nennt es daher „shotty". Bei Variola fehle es nie, bei Varicellen komme es zwar auch einmal vor, besonders bei der dickeren Haut Erwachsener, aber nur selten. Wir sahen es bei unseren Fällen nie, auch nicht in dem Falle L. (s. o.).

Das *schubweise Auftreten des Ausschlags*, das bei den Varicellen es zustande bringt, daß Efflorescenzen der verschiedensten Größe und Entwicklung dicht nebeneinanderstehen, war in unseren Fällen meist ausgeprägt. Bei einer 15jährigen Schülerin folgten sich diese Schübe mehrfach über einen Zeitraum von 24 Tagen hin.

Aber alle diese Merkmale sind keine untrüglichen, absoluten. Sie lassen leider nur allzuoft im Stich. Der „ruhende Pol in der Erscheinungen Flucht" scheint dagegen die *regionäre Verteilung des Ausschlags* über den Körper zu sein. Schon *Curschmann* hat auf Grund seiner Erfahrungen bei der Pockenepidemie 1870/71 darauf aufmerksam gemacht, daß der Pockenausschlag bestimmte Körperbezirke bevorzuge, und neuerdings ist von den Engländern[2, 3]) eine förmliche „Differentialtopographie" für Pocken und Varicellen ausgearbeitet worden.

Danach ist bei den *Pocken* zuerst und am stärksten das Gesicht, besonders der obere Teil (Stirn), befallen, von wo der Ausschlag nach abwärts wandert. Wie auch sonst am Körper werden die vorspringenden Teile (wie Stirn, Nase, Backenknochen) bevorzugt. Stark befallen sind immer Handgelenke und Hände, oft auch die Füße, wogegen die proximalen Teile der Gliedmaßen und der Rumpf weniger beteiligt sind. Im Gegensatz dazu sitzt der *Varicellen*ausschlag besonders am Rumpf. Das Gesicht ist verhältnismäßig weniger befallen, am leichtesten Vorderarme und Hände. (An den Gliedmaßen nimmt der Ausschlag distal an Dichte ab.) Die *Variola* bevorzuge mehr die Teile, welche den Einflüssen von Licht und Luft und mechanischen Einwirkungen ausgesetzt sind, daher mehr die Streckseiten, den Rücken, die vorspringenden Partien (wie Stirn, Backen, Schulterblätter) gegenüber den benachbarten Gruben (Augenhöhlen, Schläfen, Unterkinngegend, Schlüsselbeingruben, Zwischenschulterblattraum). Das Befallensein der *Achselhöhle* spreche geradezu für Varicellen. Auch ich sah, seit ich darauf geachtet habe, selbst bei wenig dichtem Ausschlag, daß die Achselhöhlen stets mitbefallen waren. Wie mechanische Einwirkungen (Kleiderdruck, Senfteige usw.) die Verteilung des Pockenausschlags beeinflussen können, das ist in dem mit wunderbaren Bildern ausgestatteten Werke von *Ricketts* und *Byles*[3]) ausführlich dargetan, das in der Dtsch. med. Wochenschr. 1914, S. 1576 von *O. Risel* (Halle), an Kürze und Klarheit mustergültig, besprochen ist.

Auch bei den 13 von unseren Fällen, die ich selbst gesehen, entsprach der Sitz des Ausschlags dieser Regel. Etwas atypisch war allerdings das stärkere Befallensein der Handteller bei dem Falle L. (s. o.).

Abweichungen in der Verteilung durch äußere Einwirkungen scheinen übrigens auch bei den Varicellen vorzukommen.

Ad. Czerny[4]) sah bei einem mit künstlicher Höhensonne bestrahlten und daher pigmentierten Kinde, daß die Varicellen an diesen pigmentierten Stellen besonders saßen. *Rollier* hat dagegen die durch die *natürliche* Sonnenbestrahlung gebräunte Haut als gegen Varicellen resistent erklärt.

Ich fand einmal bei einem 7jährigen Knaben, der wegen eines Hordeolums feuchte Umschläge auf ein Auge gemacht hatte, die Varicellen dort besonders dicht angesiedelt, was ganz variolaähnlich aussah.

Bei einem 3jährigen Kinde, das früher schon immer juckende Ausschläge, besonders an den Gliedmaßen, gehabt hatte, brachen nach Angabe der Mutter die Varicellen zuerst an den Gliedmaßen aus und blieben auch auf diese sozusagen beschränkt. (Diagnose im Hospital bestätigt.)

Wir sehen also, wie bei alledem die Pockendiagnose oft noch sehr schwer sein kann. Man war daher schon lange bestrebt, objektive Untersuchungsmethoden zu finden, und zum Teil auch mit Erfolg. Da ist zunächst die *Mikroskopie des Blutes* zu nennen. Wie schon länger bekannt[5]), erfährt das Blutbild bei den Pocken schon im Floritionsstadium eine Veränderung, indem sich eine Leukocytose einstellt, bedingt durch eine beträchtliche absolute Vermehrung der Lymphocyten, besonders der großen mononucleären; auch Reizformen treten auf. (Färbung nach *May-Grünwald*). Bei Varicellen normales Blutbild, *Stäuble*[6]) will sogar bei ihnen Leukopenie gesehen haben. Der diagnostische Wert dieser Probe ist nicht ganz unbestritten, wenn sie auch vielfach gerühmt wurde und auch in die Lehrbücher Aufnahme gefunden hat.

Neuerdings hat *E. Paschen* [Hamburg[7])] im Anschluß an Untersuchungen von *Tyzzer* und *Unna* darauf hingewiesen, daß das *histologische Bild der Varicellenpustel* für die Differentialdiagnose von großer Bedeutung ist. In den Basalzellen der Eruptionen finde eine lebhafte direkte Kernteilung statt, die zur Bildung von Riesenzellen mit 6 und mehr Kernen führe. *Paschen* hatte die Güte gehabt, an einigen Ausstrichpräparaten unserer letzten Fälle diese Untersuchung auszuführen. Sie lieferte den für Varicellen charakteristischen Befund.

Nachdem in *ätiologischer Beziehung* für die Variolavaccine 1892 von *Guarnieri* durch Entdeckung der nach ihm genannten Körperchen in der geimpften Kaninchenhornhaut der erste bedeutende Fortschritt erreicht war, ist diese Probe vielfach zur Anwendung gekommen, auch bei unseren ersten Fällen durch Herrn Prof. *Czaplewski* im städtischen bakteriologischen Laboratorium hier. Später trat an ihre Stelle die *Hornhautimpfung nach G. Paul* [Wien[8])], der sie zu einem „Schnellverfahren“ ausgearbeitet hat, das unter Verwendung von Sublimatalkohol als Härtungsmittel eine weit schnellere Entscheidung (meist schon nach 48 Stunden und makroskopisch) gestattet. In Preußen ist das Verfahren ja amtlich vorgeschrieben[12]).

Es wird im Institut „Robert Koch", Berlin, ausgeführt, wo es sich in den Händen von *H. A. Gins*[9]) durchaus bewährt hat. Fehler gibt's aber auch dabei. Von unseren Fällen aus der Zeit seit 1916 war nur in einem zweifellosen Varicellenfall bei einer Militärperson 1916 der Paulsche Versuch positiv. Sonst stand sein Ausfall stets mit der klinischen Diagnose im Einklang.

Die nächste Vervollkommnung dürfte vielleicht der Nachweis der *Paschenschen Körperchen*[10]) sein, die ja heute wohl die beste Aussicht haben, als eine Form des Pockenerregers anerkannt zu werden. Schon nach wenigen Stunden, ja unter Abkürzung des Färbeverfahrens schon nach 1 Stunde, hat *Paschen* damit im Ausstrichpräparat die Diagnose Pocken stellen können.

Verhältnismäßig lange hat es gedauert, bis die *Immunitätsverhältnisse* und die *Serologie* der Variolavaccine hinreichend aufgeklärt wurden. Man hielt, besonders auf Grund der Immunitätsverhältnisse der Hornhaut gegenüber der Vaccine, lange an dem Glauben an eine rein histogene Immunität fest. Es kann aber heute keinem Zweifel unterliegen, daß das Blut bei der Variolavaccine dieselbe Rolle spielt wie bei anderen Infektionskrankheiten. Auch die Komplementbindungsreaktionen (Pockenborken als Antigen) fielen mehrfach positiv aus. Die Reaktion tritt aber nach neueren Untersuchungen von *Gastinel* (Thèse de Paris, Steinheil, 1913) nur vorübergehend auf, und zwar sowohl bei Pocken wie Vaccine. Das ist wohl auch der Grund, weshalb diese Methode als Diagnosticum für die Praxis der Pockenerkennung nicht weiter nutzbar gemacht wurde.

Tièche [Zürich[11])] hat die *allergische Reaktion* zu Zwecken der Pockendiagnostik herangezogen. Bei durch Vaccination hochimmunisierten Menschen führt eine Nachimpfung mit Vaccine schon nach wenigen Stunden zu einer starken allergischen Frühreaktion. Dasselbe muß bei der Einheitlichkeit der Erreger auch bei Nachimpfung mit echtem Pockenstoff eintreten, bei Varicellen aber ausbleiben. *Tièche* hat die Versuche an sich und seinen Angehörigen ausgeführt. Das Probematerial von den Efflorescenzen verdächtiger Fälle hat er zum Teil vorbehandelt (Erwärmen, Kälte oder mit Äther nach *Fornet*), zum Teil direkt verimpft, zur Kontrolle auf dem andern Arm Vaccine. Schon innerhalb 6—10 Stunden bei Pocken deutliche Reaktion, bei Varicellen nichts. Verwechslung mit Reaktion durch mitübertragene Eitererreger sei nicht zu befürchten, da diese erst viel später eintrete als die Frühreaktion auf das Pockengift. Nachfolger scheint *Tièche* bei seinem kühnen, aber für einen überzeugten Impffreund nur zielbewußten Vorgehen nicht gefunden zu haben, zumal in vielen Ländern auch gesetzliche Verbote für Pockenüberimpfung bestehen. Bei uns dürften dieselben allerdings durch das Reichsseuchengesetz aufgehoben sein.

Die in Preußen amtlich angeratene *Vaccination jedes Pockenverdächtigen*[12]) hat diagnostisch nur einen bedingten Wert. Ein positiver

Ausfall der Impfung kommt für die sanitätspolizeiliche Behandlung des Falles zu spät, spricht auch nicht unbedingt gegen Pocken, besonders bei Varioloisfällen. Vaccine- und Variolaimmunität decken sich ja nicht ganz und gar. Eine etwaige Frühreaktion besagt wegen der vorhergegangenen Vaccineimpfungen nichts.

Zusammenfassung.

1. Varicellen sind bei Erwachsenen doch nicht so ganz selten. 2. Immerhin bedürfen sie in seuchenpolizeilicher Beziehung stets der ernstesten Beachtung. 3. In nicht ganz klaren Fällen ist Krankenhausbeobachtung kaum zu umgehen. 4. Die Diagnose soll sich mehr auf die Verteilung des Ausschlags, als auf dessen Erscheinungsformen stützen. 5. Wertvolle Hilfe können die Fieberkurve, das Blutbild und die Hornhautimpfung nach *Paul* bringen. 6. Der Nachweis der Paschenschen Körperchen bei Pocken und von Riesenzellen im Boden der Varicelle dürfte bei weiterer Bewährung in bezug auf Schnelligkeit und Sicherheit der Diagnose vor allen anderen Proben den Vorzug verdienen.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Corlett, W. Th.*, Cleveland (Ohio), The differential diagnosis of smallpox. S. A. aus ?, im Besitze der Impfanstalt Köln. — [2]) Brit. med. journ. 1902. 5. Juli. — [3]) *Ricketts* and *Byles*, The diagnosis of smallpox, London 1908. — [4]) Zeitschr. f. phys.-diät. Ther. **20**, H. 5. — [5]) *Naegeli, O.*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik S. 444, Leipzig 1908. — *Kämmerer*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **99**, 354. 1910. — *Erlenmeyer, E.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 21 und 1914, S. 646. — [6]) Correspondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1913, Nr. 7/8. — [7]) Dermatol. Wochenschr. **64**, 488. 1917 und Dtsch. med. Wochenschr. 1917, S. 746. — [8]) Der Amtsarzt 1914, S. 194. — Referat in Zeitschr. f. Med.-B. 1917, S. 597. — [9]) Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 37. — [10]) Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 2132. — Färbeverfahren s. bei *Becker*, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 117. — [11]) Correspondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1913, Nr. 23/24; 1914, Nr. 36 und 1918, Nr. 6. — [12]) Min.-Erl. v. 20. XII. 1916. — M. 11686. — Med. Min.-Bl. 1917, S. 597.

(Aus dem Institut „Robert Koch".)

Neuere Gesichtspunkte zur Epidemiologie der Pocken.

Von

Prof. H. A. Gins.

Die Anschauungen über die Epidemiologie der Pocken haben in letzter Zeit in mehrfacher Hinsicht Veränderungen erfahren. Besonders in 2 Beziehungen sind diese Änderungen so weitgehend, daß man beinahe von einer prinzipiellen Abkehr von den in der Literatur der letzten Jahrzehnte niedergelegten Ansichten sprechen kann. Die Möglichkeit, seit 1916/17 in Deutschland Pockenfälle in größerer Zahl klinisch und epidemiologisch zu studieren, hat dazu geführt, die Übertragungsweise der Pocken genauer, als es früher geschah, zu prüfen; denn schon bald nach dem Auftreten der ersten Ausbrüche war es klar, daß die bisherigen Anschauungen zur Klärung der Zusammenhänge zwischen den einzelnen Pockenfällen nicht ausreichten. Die herrschende Ansicht ist in der „Anweisung des Bundesrats zur Bekämpfung der Pocken (Blattern)" vom 28. I. 1904 niedergelegt. Die Anlage 2 (Gemeinverständliche Belehrung über die Pockenkrankheit und ihre Verbreitungsweise) enthält unter Ziffer 3 folgende Angaben: „Der Ansteckungsstoff ist hauptsächlich in dem Inhalt der Bläschen und Pusteln enthalten; er ist sehr widerstandsfähig und bleibt in eingetrocknetem Zustande lange wirksam."

Diese Auffassung ist in die neueren Zusammenstellungen (*Jochmann*, *Tomarkin* und *Carrière*) übergegangen und war mithin als fast allgemein zu bezeichnen. Die Möglichkeit einer Infektion von den Luftwegen her findet sich dagegen nur selten vertreten, z. B. im Handbuch *Kolle-Hetsch*, II. Auflage 1908, und im Handbuch der Hygiene *Rubner*, *Gruber* und *Ficker* 1913 von *C. Fraenken*. Sie steht in gewissem Einklang mit derjenigen, welche *Immermann* 1896 vertreten hat und die als übereinstimmend mit der Ansicht der Ärzte des 18. Jahrhunderts bezeichnet werden kann. Er schreibt: „Von höchstem Belange für die epidemische Ausbreitungsfähigkeit der Blattern ist weiterhin aber das Faktum, daß das in dem Pockeninhalte existente fixe Kontagium der Variola daneben auch noch ein sog. flüchtiges ist (Contagium volatile). Letzteres

besagt bekanntlich, daß das spezifische Agens nachweislich die Fähigkeit besitzt, vermittels der Ausdünstungen der Kranken sich der umgebenden Atmosphäre mechanisch beizumengen und so auf Distanz zu infizieren. Diese Flüchtigkeit kommt nun dem Kontagium der Variola nicht nur überhaupt, sondern in sehr hohem Maße zu, und auf dieser Eigenschaft derselben beruht vor allem die große Ansteckungsgefahr."

Es ist hier m. E. ein Übertragungsvorgang vorausgesetzt, der schlechterdings unvorstellbar ist, wenn man nicht noch einen Schritt weitergeht und das Virus der Variola für gasförmig hält. Und selbst dann sind noch große Schwierigkeiten der Deutung vorhanden. Es sind genügend sichere Ansteckungen von solchen Pockenfällen aus erwiesen, bei denen es in keinem Stadium zu einer Eröffnung der Pockenpusteln gekommen ist. Hier müßte also vermutet werden, daß das Virus durch die unverletzte Decke der Pockenpustel hindurch geht und sich der umgebenden Luft mitteilt.

Andererseits aber ist nicht daran zu zweifeln, daß die Variola sine exanthemate, die schon lange bekannt ist, ansteckend ist und daß von solchen Erkrankungen aus Variolafälle mit Entwicklung des typischen Exanthems entstanden sind. Die alten Pockenärzte kannten diese Verhältnisse recht gut und suchten nach einer Erklärung für das Zustandekommen derartiger Infektionen. So nimmt z. B. *Greding* in seinen „Beobachtungen über die natürlichen Pocken" (Hof, 1796) an, daß das Pockenkontagium sich in den Lungen entwickele und mit der Atemluft aus dem Körper des Kranken in die umgebende Luft gerate. Ich glaube hierin gewissermaßen eine Vorahnung der „Tröpfcheninfektion" vermuten zu dürfen. Ähnliche Gedankengänge spielen in der Pockenliteratur des 18. Jahrhunderts eine große Rolle. Es braucht nur an die Beobachtungen über den eigentümlichen Geruch der Pockenkranken erinnert zu werden, dem früher eine bedeutende Rolle bei der Differentialdiagnose der Pocken zukam. Dieser Geruch wurde mit der Ansteckungsfähigkeit in Verbindung gebracht, derart, daß die Atemluft solcher Kranken als gefährlich galt. Und auch bezüglich dieser Erscheinung finden sich klinische Beobachtungen, aus denen sicher hervorgeht, daß der typische Pockengeruch bei Fällen von Variola sine exanthemate vorhanden war und bei typisch verlaufenden Fällen noch vor Ausbruch des Exanthems.

Es liegt nun m. E. der Gedanke durchaus nahe, den charakteristischen Geruch mit den Affektionen der Rachen- und Nasenschleimhaut in Verbindung zu bringen. Die alten klinischen Erfahrungen, wonach im ersten Krankheitsstadium die Rachen- und Nasenschleimhaut befallen ist — u. a. häufig beobachtetes Nasenbluten zur Zeit des prodromalen Fiebers —, wurde durch die pathologisch-anatomischen Feststellungen

der letzten 10 Jahre weitgehend bestätigt. Durch Obduktionsbefunde ist einwandfrei erwiesen, daß nicht nur die Schleimhaut von Mundhöhle, Nase und Rachen, sondern auch des Kehlkopfes, der Trachea und der Bronchien das spezifische Exanthem der Variola trägt. Die Entwicklung dieser Efflorescenzen liegt früher und verläuft schneller als derjenigen auf der äußeren Haut. Wir dürfen diese ersten exanthematischen Veränderungen der Variola auf der Schleimhaut der Luftwege in Gestalt eines Exanthems als fast regelmäßigen Befund ansehen und wissen, daß die Pockenpusteln auf der Schleimhaut sehr rasch ihrer Decke beraubt werden und zu der Zeit, zu welcher das Exanthem auf der äußeren Haut aufschießt, als flache Erosionen vorhanden sind.

Hier setzen nun die experimentellen Erfahrungen ein, deren bedeutungsvolle Ergebnisse einen klaren Einblick in die Verbreitungsweise der Pocken ermöglichen. *Friedemann* und *Gins* haben feststellen können, daß die spezifischen Schleimhauterosionen der oberen Luftwege bei Variola und Variolois das Virus enthalten. Entnahme von Sekret aus solchen Affektionen führte nach Übertragung auf die Kaninchencornea zu einer spezifischen Keratitis, die makroskopisch nach dem *Paul*schen Verfahren auf die Ansiedlung des Variolavirus zurückzuführen war und in welcher histologisch die für Variola und Vaccine unzweifelhaft charakteristischen *Guarnieri*-Körperchen enthalten waren. Es wurde sogar festgestellt, daß bei einem typischen Pockenfall das Virus reichlich in den Schleimhautaffektionen des Rachens, dagegen nicht in dem Sekret von Hautpusteln nachweisbar war. *Paschen* konnte seine Elementenkörperchen im 1. Krankheitsstadium im Rachen nachweisen. Hieraus ist zu schließen, daß die Schleimhautaffektionen der oberen Luftwege in allererster Linie als die Stellen anzusehen sind, von welchen aus das Variolavirus in die den Kranken umgebende Luft gelangt. Daß dies in Gestalt kleinster Tröpfchen geschieht, ist nach den Untersuchungen von *Flügge* und seinen Schülern als sicher anzunehmen. Wir haben demnach die epidemiologisch und historisch wichtige Tatsache festzustellen, daß die von den Pockenärzten des 18. Jahrhunderts vermutete Ansteckungsfähigkeit der Atemluft der Pockenkranken — wobei der Begriff „Atemluft“ nach den klinischen Berichten auch Husten, Niesen usw. umfaßt — nach mehr als 100 Jahren experimentell bestätigt werden konnte.

Für die Verbreitungsweise der Pocken ist diese Feststellung von grundlegender Bedeutung. Wenn die Anwesenheit des Virus in der Schleimhaut der oberen Luftwege bei einem großen Bruchteil aller Pockenkranken vermutet werden darf — und hieran ist nach den Obduktionsbefunden nicht zu zweifeln —, dann ist das durch kleinste Tröpfchen in die Außenwelt gelangte Virus die wichtigste Ansteckungsquelle. Denn diese Quelle fließt ständig, da die Schleimhautpusteln als geschlos-

sene Bläschen nicht erhalten bleiben, sondern sich sehr schnell durch Zerfall der Deckschicht eröffnen. *Wir sind daher berechtigt, die Verbreitungsweise der Pocken durch Tröpfcheninfektion als die wahrscheinlich häufigste und in epidemiologischer Hinsicht als die wichtigste anzusehen.* Diese Annahme gewinnt noch an Bedeutung durch die experimentelle Feststellung, daß der Nachweis des Virus in dem Inhalt der Hautpusteln nicht in jedem Falle gelingt. Das liegt sicher zum Teil daran, daß wir sehr geringe Mengen von Virus auf unseren wenig empfänglichen Versuchstieren nicht zum Anwachsen bringen können, muß aber auch durch die schnelle Vernichtung des Virus in den Hautpusteln bei einem Teil der Pockenfälle erklärt werden. So wertvoll sich der *Paul*sche Tierversuch für die Diagnose auch erwiesen hat, so ist doch zu betonen, daß mit seiner Hilfe nicht in allen Fällen das Virus in den Pusteln nachweisbar ist. Auch unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, ist die Verbreitung der Pocken durch den Pustelinhalt *nicht* als die wesentlichste Verbreitungsart anzusehen, zumal seit Einführung der Vaccination ein großer Teil aller Fälle leicht verläuft und eine Eröffnung der Pockenpusteln oft nicht beobachtet wird.

Aus diesen experimentellen und pathologischen Erwägungen heraus muß also die Verbreitung des Variolavirus durch Tröpfchen für die wichtigste Infektionsart gehalten werden. Der klinische Verlauf der Variola macht es wahrscheinlich, daß diese Art der Übertragung bereits vom Beginn der Schleimhauterkrankung an wirksam sein kann und daß der Pockenkranke das Virus zu einem Zeitpunkt weitergeben kann, wo der etwa schon zugezogene Arzt den Pockenverdacht auf Grund der vorliegenden Symptome nicht zu äußern fähig ist. Welche Bedeutung diese Tatsache für die Epidemiologie und die Bekämpfung der Pocken haben muß, ist einleuchtend.

Die genauen Ermittlungen über die Herkunft der Pockeninfektionen, wie sie auf Grund des Reichsseuchengesetzes durchgeführt werden, geben ein wertvolles Material an die Hand, aus welchem immerhin bei einem Teil der Pockenfälle festgestellt werden kann, in welchem Krankheitsstadium das Virus infektionstüchtig weitergegeben worden ist. Brauchbar sind derartige Feststellungen jedoch nur, wenn die Inkubationszeit der Pocken mit einiger Sicherheit bekannt ist. Die seit 1916 in Deutschland aufgetretenen Pockenausbrüche haben die bisherigen Anschauungen stark gestützt und gelehrt, daß die Inkubationszeit fast regelmäßig 14—16 Tage, im Durchschnitt 15 Tage beträgt. Daß Ausnahmen von dieser Regel vorkommen werden, ist nicht auffallend, aber sehr starke Abweichungen in Richtung einer besonders kurzen (2—5 Tage) oder besonders langen (3—5 Wochen) Inkubationszeit, über die gelegentlich auch bei den Ausbrüchen 1916/17 berichtet worden ist, müssen den Verdacht erwecken, daß die Ermittlungen nicht

genau waren und die tatsächlichen Zusammenhänge nicht erkannt worden sind.

Rechnet man nun von dem Beginn einer Variolaerkrankung, d. h. vom 1. Fiebertag an 15 Tage zurück, so muß man bei denjenigen Fällen, deren Infektionsquelle sicher bekannt ist, mit einiger Sicherheit erfahren können, in welchem Krankheitsstadium sich der Virusträger befand, als er das Virus weitergab. Aus dem Zählkartenmaterial der Pockenausbrüche 1916/17 in Preußen ließ sich hierüber bei einem Teil der Fälle Aufschluß gewinnen. Ich gebe hier die Daten für einige Fälle aus dem besonders gut ermittelten Pockenausbruch im Regierungsbezirk Minden im Frühjahr 1916. Dem Kreisarzt Dr. *Angenete* ist es damals gelungen, die Zusammenhänge der einzelnen Fälle fast restlos aufzuklären und damit ein besonders wertvolles epidemiologisches Material zu liefern. An Vergleichsmaterial fehlte es bei der weiteren Verbreitung der Pocken nicht, und immer wieder konnten von mir ähnliche zeitliche Verhältnisse festgestellt werden, wie sie der kleine Auszug aus einer großen Reihe von Beobachtungen zeigt.

	Virusträger	Tag d. Erkrank.	Verlauf	*Infizierter*	Tag d. Erkrank.	Zeitabstand
1.	H. F.	14. II. 16	schwer	L. S.	7. III. 16	22 Tage
2.	H. F.	14. II. 16	schwer	W. F.	6. III. 16	21 „
3.	H. S.	4. III. 16	leicht	W. K.	18. III. 16	14 „
4.	H. S.	4. III. 16	leicht	J. K.	19. III. 16	15 „
5.	A. G.	30. I. 16	leicht	M. G. (Schwester)	9. II. 16	10 „
6.	W. T.	15. II. 16	schwer	S. T.	1. III. 16	15 „
7.	S. N.	9. III. 16	leicht	A. N. (Tochter)	22. III. 16	13 „
8.	A. St.	8. III. 16	schwer (†)	Al. St. (Bruder)	24. III. 16	16 „
9.	J. Tr.	3. II. 17	sehr leicht	M. Tr. (Ehefrau)	18. II. 17	15 „

Die beiden ersten Übertragungen können durch den Pustelinhalt zustande gekommen sein, denn der wahrscheinliche Infektionstag fällt auf etwa den 6. Krankheitstag, also in das Stadium des stark entwickelten Exanthems. Bei den anderen Fällen kann das aber nicht in Frage kommen. Da sich der Zeitabstand zwischen dem Beginn der zusammengehörigen Erkrankungen fast genau mit der Inkubationszeit deckt, müßte also die Infektion im allerfrühesten Krankheitsstadium erfolgt sein, sicher aber vor dem Ausbruch des Exanthems. Der außergewöhnlich kurze Zeitabstand der beiden Fälle unter Ziffer 5 der obigen Zusammenstellung ist vermutlich so zu erklären, daß bei dem Patienten A. G. die ersten Krankheitserscheinungen nicht beachtet wurden. Da es ein Fall leichter Variolois war, ist dies nicht auffallend. Derartige leichte Pockenerkrankungen werden oft erst am voll entwickelten Exanthem erkannt, und der Kranke, der nur geringe Störungen seines Allgemeinbefindens erlebt hat, kann sich an die frühesten Krankheitszeichen schon nicht mehr erinnern.

Nachdem die Tatsache festgestellt ist, daß im frühesten Krankheitsstadium bereits spezifische Veränderungen im Bereich der oberen Luftwege vorhanden sind, hat der Hinweis auf die Bedeutung dieser ersten objektiven Krankheitszeichen für die Epidemiologie der Pocken seine Berechtigung. Ich halte es für sehr wahrscheinlich, daß die Mehrzahl aller Pockenfälle auf die Tröpfcheninfektion im frühesten Krankheitsstadium zurückzuführen sind. Die Annahme eines solchen Infektionsweges, die auf Grund des vorliegenden Materiales nicht mehr als hypothetische gelten darf, gibt m. E. auch die Möglichkeit zur Aufklärung von Pockenfällen, die fast unerklärlich erscheinen. So wurde am 3. II. 1917 in *Densen*, Regierungsbezirk *Wiesbaden*, ein Pockenfall festgestellt, der aus der Pulverfabrik *Premnitz* bei *Rathenow* stammte. Der Erkrankte war einige Tage vorher aus *Premnitz* abgereist, zu einer Zeit, als in der Fabrik keine bekannten Fälle mehr vorhanden waren. Eine Infektion am Pustelinhalt eines Erkrankten ist damit praktisch ausgeschlossen, eine solche durch infizierte Gegenstände ist wenig wahrscheinlich, da die verseuchten Räume gründlich desinfiziert worden waren. So ist es nicht von der Hand zu weisen, daß auf dem Wege der Tröpfcheninfektion Virus von einem nicht erkannten Kranken aufgenommen worden ist. Diese Vermutung gewinnt an Wahrscheinlichkeit durch die Feststellung, daß der erste Pockenfall im Regierungsbezirk *Coblenz*, am 13. II. 1917 in *Dattenberg* erkrankt, ebenfalls aus *Premnitz-Rathenow* stammte. Ähnliche Fälle sind mittlerweile gar nicht selten beobachtet worden und sprechen entschieden für die von mir vertretene Ansicht.

Besonders einleuchtend sind in dieser Hinsicht weiterhin die isolierten Pockenfälle in Krankenhäusern und Internaten. Es ließen sich mehrere Gruppen von solchen Infektionen nachweisen, die über einen Zeitraum von mehreren Monaten hinweg in demselben Krankenhaus beobachtet wurden. Eine Infektion durch Pustelinhalt oder durch infizierte Gegenstände kommt hierbei nicht in Frage, da ja die festgestellten Pockenfälle einwandfrei isoliert und ihre Gebrauchsgegenstände desinfiziert waren. Man muß unter Würdigung dieser Tatsachen zu der Überzeugung kommen, daß auf dem Wege der Tröpfcheninfektion und durch Vermittlung des Pflegepersonals leichteste Erkrankungen, vielleicht sogar nur Virusträger, den Anlaß zu einer Kette von Infektionen gaben, deren Glieder nur festgestellt werden konnten, soweit sie mit einem verdächtigen Exanthem erkrankt waren.

Gerade diese lang hingezogenen Ketten von Einzelerkrankungen sind nun noch in anderer Weise epidemiologisch bedeutungsvoll. Man muß aus ihnen schließen, daß in derartigen Internaten das Virus vorübergehend beinahe ubiquitär war und jeder Insasse in gleicher Weise dem Virus „exponiert“ war. Diese „Exposition“ kann je nach der Tätigkeit oder der Unterbringung der Insassen verschieden sein. Dafür gibt der

Pockenausbruch in der Strafanstalt *Tegel* bei Berlin ein gutes Beispiel. Die Pocken wurden dort 1917 durch einen Gefängnisbeamten eingeschleppt und breiteten sich hauptsächlich unter den Beamten der Anstalt aus, von denen mehrere erkrankten, während bei den Gefangenen im Verhältnis zu ihrer Zahl nur sehr wenige Infektionen beobachtet wurden. Die „Exposition" der Beamten war hier erheblich größer als diejenige der Gefangenen. Während die letzteren nämlich durch die Zellenhaft gewissermaßen in hygienischem Sinn abgesondert waren, konnten die Beamten im Bereich der Strafanstalt frei miteinander verkehren und waren dem eingeschleppten Virus daher leichter zugänglich. Für die Großstädte und die verkehrsreichen Industriegebiete dürften die öffentlichen Verkehrsmittel wichtige Infektionsgelegenheiten darstellen.

Wenn die Verbreitungsweise der Pocken sich in der beschriebenen Form abspielt, wenn also einerseits die Infektion wahrscheinlich schon vor dem Exanthem erfolgt und andererseits die Übertragung durch leichteste Erkrankungen nicht selten ist, dann muß vermutet werden, daß zu Zeiten des gehäuften Auftretens von Pocken das Virus außerordentlich weit verbreitet ist. Die „Exposition" ist dann eine fast allgemeine. Die Gründe, warum trotzdem nur ein Bruchteil der Bevölkerung erkrankt, sind bei den Pocken nicht unverständlich. Auch hier gibt ein Rückblick in die Zeit des ungehemmten Wütens der Pockenseuche lehrreiche Tatsachen. Die Empfänglichkeit für Variola galt im 18. Jahrhundert als allgemein, und in der Literatur finden sich diejenigen Fälle als Seltenheiten festgelegt, in denen alte Personen nachweislich niemals an Pocken erkrankt waren. Sie waren augenscheinlich noch seltener als die Fälle von zweimaliger Erkrankung an Pocken. Diese fast allgemeine Empfänglichkeit für Pocken wurde eingeschränkt durch die Seuche selbst: Diejenigen, welche die Pocken überstanden hatten, waren für einen großen Teil ihres Lebens immun, als pockenfähig blieben übrig die wenigen Individuen, deren Variolaimmunität verschwunden war, und die kleinen Kinder, welche in der Zwischenzeit zwischen 2 Pockenperioden herangewachsen waren. Nun wird sehr häufig berichtet, daß von den pockenfähigen Individuen fast keiner verschont blieb. Die Morbidität, die, auf die ganze vorhandene Bevölkerung berechnet, nur wenige Prozent betrug, konnte nahe an 100% heranreichen, wenn nur die Pockenfähigen berücksichtigt waren. Aus der Zeit nach Einführung der Vaccination finden sich Berechnungen, durchgeführt u. a. von *Guttstadt* für *Berlin* und von *Flinzer* für *Chemnitz*, anläßlich der schweren Epidemie 1870—1872, aus denen man wichtige Rückschlüsse ziehen kann. Wenn für die letztere Stadt eine Morbidität von 5,6% errechnet worden ist, so entspricht dies etwa den Morbiditätsziffern, die bei schweren Epidemien im 18. Jahrhundert

gefunden wurden. Die Zahl ist aber außerordentlich hoch, wenn man sie mit den Morbiditätsziffern der Ausbrüche 1916/1917 vergleicht. Für Berlin betrug sie nicht mehr als 0,014% im Jahre 1917, während sie für 1870—1872 von mir auf Grund der *Guttstadt*schen Zahlen und unter Zugrundelegen einer Letalität von 15% auf 3,7% berechnet werden konnte.

Diese Zahlen beweisen doch deutlich, daß die „Disposition" für die Pocken ganz erheblich abgenommen hat, und dies trotzdem der moderne Großstadtverkehr ganz andere Infektionsmöglichkeiten der „Tröpfchen-infektion" geschaffen hat, als sie früher bestanden. Man bedenke nur, daß sich in dem Berlin des Jahres 1917 täglich mehrere hunderttausend Einwohner in überfüllten Verkehrsmitteln längere Zeit aufhalten mußten, während sich 1870—1872 fast der gesamte Verkehr zu Fuß abwickelte. Die Besserung der öffentlichen Hygiene scheint mir hierdurch für gewisse Krankheiten als infektionshindernd mehr als ausgeschaltet zu sein. Ganz ähnliche Gedankengänge werden auch von *Tièche* bezüglich der Schweizer Fälle mitgeteilt.

In einer anderen Hinsicht sind in den letzten beiden Jahrzehnten Probleme in der Beurteilung der Pockenseuche aufgebaut, zu denen Stellung genommen werden muß. Seit 1921 haben sich die Fälle in der Schweiz gehäuft, und dieselbe Erscheinung ist in England zu beobachten. Aus beiden Ländern wird berichtet, daß der Verlauf der Pocken ein auffallend leichter ist. Die Letalität erreicht in der Gesamtheit der Fälle noch nicht 1%. Dieses Verhalten der Pocken ist nach den Erfahrungen der letzten Jahrzehnte für Europa durchaus ungewöhnlich; denn wo bis 1918 die Pocken auftraten, zeigten sie bei den Erkrankten ohne Impfschutz das ausgeprägte Krankheitsbild der echten Pocken. Die sehr weitgehende Milderung der Pocken auch bei den ungeimpften Bevölkerungsteilen in England und der Schweiz könnte Befremden erregen, wenn es sich nicht um eine Erscheinung handelte, die im 18. Jahrhundert auch schon bekannt war. Die alten Ärzte (*Hufeland*, *Greding*, *Juncker* u. a.) unterschieden sehr deutlich zwischen schweren und leichten Epidemien. Die leichten zeichneten sich dadurch aus, daß Todesfälle sehr selten waren und von den pockenfähigen Kindern nur ein Teil ergriffen wurde. Allerdings liegen keine Nachrichten darüber vor, daß derartige milde Ausbrüche längere Zeit hindurch bestanden und über weite Strecken hin geherrscht hätten. Im Gegenteil muß man aus der diesbezüglichen Literatur die Überzeugung gewinnen, daß der Normaltypus der Pockenepidemie der schwere war, welcher zahlreiche Opfer forderte und eine sehr hohe Morbidität aufwies.

Besonders auffallend ist nun die Tatsache, daß seit Beginn des 20. Jahrhunderts die Nachrichten über die milde Form der Pocken häufiger werden. *Plehn* berichtete über eine in *Kamerun* häufig exanthema-

tische Erkrankung, die nach der Gegend des Auftretens als *Sanaga-Pocken* bezeichnet wurden. Der klinische Verlauf ist durchaus pockenähnlich, wenn auch leicht. Für die Identität dieser Erkrankung, welche *Plehn* als pockenähnliche Erkrankung sui generis ansah, mit der Variola scheint mir besonders die Beobachtung zu sprechen, daß mit dem Ausbruch des Exanthems das Fieber sank. Es ist ja bekannt, daß dieses Symptom in den letzten Jahren in seiner differentialdiagnostischen Bedeutung häufig bestätigt werden konnte. Das Ergebnis der Vaccination, das von 36 unter 40 genesenen Missionsschülern positiv war, spricht nicht gegen die Identität; denn da die afrikanischen Eingeborenen auch nach schwerer Variola nur eine kurzdauernde Variola- und Vaccineimmunität erwerben, ist es nicht verwunderlich, wenn eine so leichte Erkrankung eine noch geringere Immunität bei ihnen hinterläßt.

Die in *Südamerika* häufige, als „Alastrim" bezeichnete exanthematische Krankheit ist von *Ribas*, *Rudolph* und von *v. Prowacek* und *de Beaurepaire-Aragao* genau beschrieben. Es ist auch hier kaum ein Zweifel mehr möglich, daß es sich um eine milde Form der echten Pocken handelt. Die Letalität wird mit $2-2^1/_2\%$ angegeben, die Krankheit ist also als ziemlich harmlos anzusehen. Wichtig für die Identifizierung dieser Krankheit ist die Tatsache, daß die Vaccination sicheren Schutz gegen „Alastrim" gewährt. Wenn „Alastrim" umgekehrt nicht gegen die Vaccine schützt, so ist diese Tatsache wohl auch so zu verstehen, daß eben nur eine geringgradige Immunität entwickelt wird, die durch virulente Vaccine bis zu einem gewissen Grad durchbrochen werden kann. Über die Qualität der Impferfolge, aus denen man die Höhe der Immunität erkennen könnte, ist bezüglich der Sanaga-Pocken und des „Alastrim" bisher nichts Näheres mitgeteilt.

Es ist bei uns nicht genügend bekannt, daß schon seit einer ganzen Reihe von Jahren in den Vereinigten Staaten von Nordamerika die Pocken in einer Form herrschen, die den beschriebenen Pockenarten sehr ähnlich ist. Die wesentlichste Eigentümlichkeit dieser amerikanischen Pocken ist ihre Gutartigkeit. Nach den amtlichen Berichten der Public Health Reports sind die Pocken in den Vereinigten Staaten sehr häufig. Aus dem Bd. 22, Jahrgang 1907, welcher die Meldungen für die Zeit vom 1. XI. 1906 bis etwa 1. XII. 1907 umfasst, ließ sich entnehmen, daß 212 611 Pockenfälle amtlich gemeldet wurden. Von diesen verliefen 767 Fälle tödlich, d. h. 0,35%. Diese durchschnittliche Letalität läßt jedoch eine Tatsache nicht erkennen, welche für die Beurteilung der nordamerikanischen Pocken wichtig ist. Die geringe Letalität ist nicht in sämtlichen Staaten gleich, sondern innerhalb der großen Masse von Fällen zeichnen sich einzelne Ausbrüche ab, die eine wesentlich höhere Letalität aufweisen. So sind in einem Teil der Berichtszeit in *Marian County*, einschließlich der Stadt *Indianapolis*

831 Pockenfälle mit 52 Todesfällen festgestellt worden, Letalität also rund 6,3%; in *New Orleans* wurden auf 2770 Fälle 153 Pockentote gezählt, Letalität 5,53%; in *New York* endlich wurden im Lauf der Berichtszeit 405 Pockenfälle gemeldet mit 80 Todesfällen, Letalität rund 20%. Während also die Pocken in der Mehrzahl der amerikanischen Staaten weit unter der bisher allgemein angenommenen Gefährlichkeit blieben, hatten sie in *New York* einen Letalitätsgrad, der den in Europa beobachteten — durchschnittlich 12% — noch überstieg. Von einer allgemeinen Milderung des Charakters der Pockenseuche war also schon 1907 nicht zu sprechen. Die Daten in der neueren Literatur sprechen nun entschieden für einen Anstieg der Gefährlichkeit der Pocken in Nordamerika. Public Health Reports, 22. Juni 1923 (s. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 33), melden für 1920: 30 328 Erkrankungen mit 193 Todesfällen = 0,6% Letalität, 1921: 26 977 Erkrankungen mit 301 Todesfällen = 1,1% Letalität und 1922: 8709 Erkrankungen mit 5,5% Letalität. Noch beweisender nach dieser Richtung sind Zahlen, die ich Herrn Dr. *Charles F. Simon* von der John Hopkins University, Baltimore, verdanke. Nach seinen Angaben hatte die Stadt *Denver* in *Kolorado* von November 1921 bis November 1922: 854 Fälle mit 263 Todesfällen, der ganze Staat *Kolorado* wies eine Letalität von 31% auf. Ähnlich schwere Ausbrüche herrschten gleichzeitig in den Staaten *Missouri*, *Kansas* und *Illinois*.

Wenn also die Pocken in der *Schweiz* und in *England* trotz ihrer ziemlich weiten Verbreitung sehr mild auftreten, so darf m. E. nicht auf eine prinzipielle Änderung des Virulenzcharakters geschlossen werden. Nachdem in den Vereinigten Staaten die milde Form der Variola über 20 Jahre lang beobachtet worden ist und erst in den letzten Jahren sich eine größere Gefährlichkeit der Pocken geltend macht, dürfen die milden Ausbrüche in hygienischer Beziehung nicht unterschätzt werden.

Die ganz ungewöhnlich milde Form der Pocken, wie sie den obigen Ausführungen zugrunde gelegt wurde, regt zu der Frage an, ob sich eine Erklärung für diese augenscheinliche Abschwächung des Virus finden läßt. Klimatische Faktoren dürften als alleinige Ursache auszuschließen sein; denn da die milde Form der Pocken ebenso in der nördlichen gemäßigten Zone (*Vereinigte Staaten von Nordamerika*, *Schweiz*) wie in tropischen Gegenden (*Kamerun*, *Brasilien*) beobachtet wurde, müssen andere Faktoren mitgespielt haben. Der wesentlichste Grund dürfte in der außerordentlich weitgehenden Variabilität des Variolavirus zu suchen sein. Da dieses sich nach wenigen Tierpassagen in Vaccine umzuändern vermag und dabei eine anscheinend irreparable Einbuße an charakteristischen Eigenschaften (generalisiertes Exanthem, spontane Infektion) erleidet, da weiterhin das Vaccinevirus bei der künstlichen Übertragung von Mensch zu Mensch nach zahlreichen Passagen entartet, sind

Veränderungen des Virus, die eine vorübergehende Änderung des epidemiologischen Charakters der Pockenseuche nach sich ziehen, nicht unvorstellbar. Die Erfahrungen der allgemeinen Epidemiologie sprechen hierfür. Nach *Gottstein* schwächt sich das Virus jeder Seuche durch zahlreiche Passagen immer oder meistens ab. Das spontane Erlöschen der Seuchen ist wohl zum Teil hierdurch erklärlich. Es ist demnach immerhin als möglich zu betrachten, daß das *endemische* Variolavirus, besonders wenn ihm zur Vermehrung nur mehr oder weniger immune Individuen zur Verfügung stehen, eine Variation erleidet, die so weitgehend ist, daß andererseits erst eine Reihe von Passagen durch höchst empfängliche Individuen zur Virulenzsteigerung führt. Für *Nordamerika* kann dies zutreffen; denn dort ist eine durch Impfung unvollkommen immunisierte Bevölkerung vorhanden und damit die Möglichkeit zur endemischen Erhaltung des Virus. Ähnliche Verhältnisse könnten für *England* und die *Schweiz* zutreffen, nicht aber für Deutschland. Bei unserer hohen allgemeinen Vaccineimmunität haben wir keine endemischen Pocken im Lande. Was bei uns an epidemischen Pocken eingeschleppt wird, zeigt das Bild der echten Variola nach Maßgabe des jeweils vorhandenen Impfschutzes und wird erfahrungsgemäß erst erkannt, wenn typische schwere Variola vorliegt. Die Einschleppung der milden Pocken aus der *Schweiz* könnte bei uns ein ganz anderes Bild der Verbreitung hervorrufen, nämlich eine derart leichte Epidemie, daß die klinischen Erscheinungen zur Pockendiagnose nicht ausreichten. Ob derartiges abgeschwächtes Virus in Deutschland überhaupt Fuß fassen könnte, läßt sich nicht beurteilen. Sollten die Pocken in der Schweiz endemisch in größerer Zahl bleiben, dann sind Verschleppungen des Virus nach Süddeutschland kaum zu vermeiden, sie kommen sogar sicher schon seit einigen Jahren täglich vor. Wenn es trotzdem nicht zu Pockenausbrüchen in Süddeutschland gekommen ist, so darf hieraus geschlossen werden, daß die Disposition, die „Pockenfähigkeit“ der dortigen Bevölkerung für das milde Schweizer Virus nicht in nennenswertem Maß vorhanden ist. Ich bin aber überzeugt, daß in den Grenzgebieten dauernd leichteste Pockeninfektionen vorkommen, die wegen der Geringfügigkeit ihrer klinischen Erscheinungen nicht zur ärztlichen Behandlung und damit nicht zur amtlichen Kenntnis kommen.

Wenn eine Abschwächung des endemischen Pockenvirus beim Durchgang durch nicht höchstempfängliche Individuen auch theoretisch vorstellbar ist, so sprechen Beobachtungen bei eingeschleppter Variola vera nicht dafür, daß eine solche Veränderung rasch eintritt. Der außerordentlich gut ermittelte Pockenausbruch im Regierungsbezirk *Minden* im Jahre 1916 erlaubte es, den Durchgang des Virus durch mehrere Individuen zu verfolgen. Die Ergebnisse der Beobachtung dieser „Infektionsreihen“ stellen sich folgendermaßen dar:

Reihe I.

1. Kind Maria O. (ungeimpft). schwere Variola (†).
2. Amalie O. . . . . Art der Erkrankung unbekannt.
3. Ferd. R. . . . . schwere Variola (†).
4. Anna F. . . . . schwere Variola.
5. Luise B. . . . . schwere Variola.
6. Karl B. . . . . leichte Varialois.
7. Lehrling B . . . . leichte Varialois.
8. Ludwig O. . . . . schwere Variola.

Reihe II.

1. Amalie O. . . . . unbekannter Verlauf (s. Reihe I).
2. Joh. G. (ungeimpft) . . . . schwere Variola.
3. Erna G. (ungeimpft) . . . schwere Variola (†).
4. Marie B. . . . . schwere Variola.
5. Frieda Sch. . . . . sehr leichte Varialois.
6. Emilie N.. . . . . sehr leichte Varialois.
7. Ernst Kr. . . . . schwere Variola (†).

Reihe III.

1. Amalie O. . . . . (s. Reihe I und II).
2. Anna Go. (ungeimpft) . . . sehr leichte Variola.
3. Maria Go. (ungeimpft) . . schwere Variola.
4. Anna St. (ungeimpft) . . . schwere Variola (†).
4a. Albert St. (ungeimpft) . . schwere Variola.

Aus diesen wenigen Beobachtungen lassen sich keine Schlüsse ziehen. Es geht aus ihnen hervor, daß ein an sich hochvirulenter Stamm beim ungeimpften Individuum auch eine harmlose Erkrankung verursachen kann, ebenso wie er beim Durchgang durch mehrere geschützte Individuen harmlose Erkrankungen verursacht und schließlich doch seine ganze Bösartigkeit wiedergewinnt. Wenn eine Abschwächung zustande kommen soll, dann ist augenscheinlich eine lange Reihe von Individuen erforderlich, die dem Virus nur wenig günstige Lebensbedingungen bieten. Wie weit jedoch Einflüsse, die außerhalb des Virus wirken, von grundlegender Bedeutung für die zeitweilige Abschwächung sein können, entzieht sich bisher noch völlig unserer Kenntnis.

Für die praktische Seuchenbekämpfung ergeben sich aus den vorstehenden Ausführungen folgende Schlußfolgerungen:

1. Bei der Bekämpfung der Pockenseuche ist die Absonderung der Erkrankten zwar nur ein unterstützendes, aber auch nicht entbehrliches Mittel. Einen vollwertigen Ersatz für die allgemein durchgeführte aktive Immunisierung vermag sie nicht zu bieten.

2. Das Auftreten milder Pockenausbrüche darf nicht zu einer Vernachlässigung der Bekämpfungsmaßnahmen führen. Die Abnahme des durchschnittlichen Impfschutzes der ganzen Bevölkerung muß die Regeneration des Variolavirus notwendig beschleunigen.

3. Die Regeneration des abgeschwächten Virus kann ohne erkennbare Ursache jederzeit eintreten (Nordamerika).

Literaturverzeichnis.

Friedemann und *Gins*, Dtsch. med. Wochenschr. 1917, S. 1159. — *Gottstein, A.*, Allgemeine Epidemiologie in Grotjahn-Kaups Handwörterbuch der sozialen Hygiene. 1912. — *Greding*, Beobachtungen über die natürlichen Blattern. G. A. Grau, Hof 1796. — *Guttstadt*, Mitteilungen des preuß. stat. Bureaus. 1874. — *Hufeland*, Bemerkungen über die Blattern. H. A. Rahtmann, Berlin 1798. — *Immermann*, Variola. Alfred Hölder, Wien 1896. — *Jochmann*, Pocken und Vaccinationslehre. A. Hölder, Wien u. Leipzig 1913. — *Juncker*, Archiv wider die Pockennot. Weygand, Leipzig 1797. — *Paschen, E.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1917, S. 894. — *Plehn*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **5**. 1902. — *v. Prowacek* und *de Beaurepaire-Aragao*, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 13. — *Ribas*, Rev. med. de S. Paolo. 1910, Nr. 17. — *Rudolph*, Münch. med. Wochenschr. 1911. — *Sobernheim*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923. — *Tièche*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 26, S. 1220. — *Tomarkin* und *Carrière*, Handbuch Kolle-Wassermann. 2. Aufl. 8 1913. — *Wolffberg*, Zentralbl. f. allg. Ges.-Pflege **1**, Erg.-Heft B. 1883.

(Aus dem früheren Hygienischen Institute zu Posen.)

Erinnerungen an die Bekämpfung der Diphtherie in Posen.

Von

Prof. Dr. **E. Wernicke,**

jetzt Direktor des Hygienischen Instituts zu Landsberg (Warthe).

Jeder Leiter eines Untersuchungsamtes erfuhr früher und erfährt es bis in unsere Tage noch bei seiner Untersuchungstätigkeit auf dem Gebiete der Diphtherie, daß der einsendende Arzt in klinisch nicht ganz sicheren Fällen um eilige Mitteilung des Resultates ersucht, da er davon die Serumeinspritzung abhängig machen will, wobei dann die kostbarste Zeit für die Wirkung des Serums verstreicht. Es war bei meiner Tätigkeit in Posen in den ersten Jahren zunächst eine gewisse Einigungsarbeit mit den Kollegen nötig, die dann aber bald das Ergebnis hatte, daß die Ärzte jeden *verdächtigen* Fall *ohne* vorherigen bakteriologischen Nachweis spritzten.

Daß die bakteriologische Diagnose auch bei einmaliger Untersuchung meist recht sichere Resultate gibt, ist bekannt, aber je länger und mehr man sich mit den Dingen beschäftigt, um so häufiger erlebt man, daß auch bei Fällen, die durch die Färbung, die klinische Beobachtung, den weiteren Verlauf oder selbst durch die Sektion als sichere Diphtherie erkannt wurden, gelegentlich die Züchtung nicht gelingt. In einem derartigen Falle mußte ich das ausbleibende Wachstum der Diphtheriebacillen auf das gleichzeitige Vorhandensein eines proteusartigen Bacillus zurückführen. Dieser auf den Löfflerplatten üppig wuchernde Bacillus konnte leicht in Reinkultur erhalten werden. Impfte man von einer solchen Reinkultur in eine vorher angelegte und gut gewachsene Di-Bouillonkultur, so wucherte der proteusartige Bacillus darin so stark, daß es schon nach Verlauf mehrerer Stunden nicht mehr möglich war, die Di-Bacillen daraus zu züchten. Diese Feststellung erfolgte bei einem klinisch sicheren, schweren Falle von Diphtherie, der in einem Posener Krankenhause wegen Larynxdiphtherie tracheomiert worden war, aber bald darauf zum Exitus kam. Di-Bacillen waren vom Abstrich auf der Platte nicht gewachsen, sondern nur der proteusartige Bacillus. Der negative Befund an Di-Bacillen war dem Krankenhause mitgeteilt, und auch die Angehörigen hatten unzweckmäßigerweise davon erfahren. Letztere schlossen nun daraus, daß der Fall ihres Kindes nicht Diphtherie

gewesen, und daß die Tracheotomie daher nicht nötig und unzweckmäßig gewesen wäre. Der Fall wurde seziert. Ich erhielt die Lunge zur weiteren Untersuchung. Um den Nachweis der vorliegenden Di-Erkrankung, es handelte sich um ausgiebige Erkrankung der Trachea und der Bronchien, durch den Nachweis des Diphtheriegiftes in den Organen zu führen, laugte ich einen ganzen Lungenlappen nach Zerschneiden in kleine Stücke mit wenig physiologischer Kochsalzlösung in der Kälte aus. Das Extrakt wurde dann durch Papierfilter wiederholt filtriert. Von dem klaren Filtrat erhielten 2 Meerschweinchen je 5 ccm subcutan injiziert, das eine jedoch die 5 ccm versetzt mit 1 ccm Heilserum (500 I. E.). Der Erfolg war, daß das Meerschweinchen, welches das Filtrat ohne Serum erhalten hatte, an Diphtheriegift zugrunde ging, während das Meerschweinchen, welches das Filtrat plus Serum erhalten hatte, gesund blieb. Das Experiment wurde von mir in Erinnerung an Immunisierungsversuche bei Di. unternommen, die ich in Gemeinschaft mit *Behring* im Sommer 1890 vorgenommen hatte, bei welchen der klare seröse Inhalt der Bauch- oder Brusthöhle von Meerschweinchen, die an experimenteller Diphtherie gestorben sind, benutzt wurde, um Meerschweinchen damit zu immunisieren, da dieser Inhalt, meist frei von Bacillen, Di-Gift enthält. So konnte durch den Nachweis des Di-Giftes die Diagnose nachträglich sichergestellt werden.

Das Posener Hygienische Institut hat vom Beginn seiner Tätigkeit im Verkehr mit den Ärzten immer wieder die Ansicht vertreten, nicht nur so früh wie möglich beim ersten Verdacht, sondern auch bei anscheinend leichteren Fällen genügende Mengen Serum einzuspritzen, nicht unter 3—6000 I. E., und die Dosis bald zu wiederholen, wenn nach 12 Stunden das Allgemeinbefinden eine Besserung noch nicht aufwies. Namentlich für die Landpraxis, wo der Arzt den Fall häufig am gleichen Tage nicht mehr sieht, ist die frühzeitige Anwendung größerer Dosen nötig. Die Scheu, größere Dosen und mehrmals eventuell selbst an einem Tage zu spritzen, war bei Beginn meiner Posener Tätigkeit noch verbreitet. Hierbei möchte ich mir die Bemerkung erlauben, daß bei subcutaner Anwendung das Di-Heilserum im allgemeinen doch viel schneller zur Wirkung kommt, als vielfach von wissenschaftlicher Seite angenommen wird. Sind doch die die spezifische Wirksamkeit des Heilserums zuerst sicher beweisenden Erfolge von 1894 ab jahrelang an Millionen von Fällen in der ganzen Welt bei subcutaner Verwendung des Heilserums erzielt worden. Subcutan verwendet hielt das Serum zunächst seinen Siegeszug durch die Welt. Daß die intramuskuläre und intravenöse Anwendung des Serums dieses schneller zur Resorption bringt als die subcutane, soll natürlich nicht bestritten werden.

Die Scheu vor der Verwendung größerer Serumdosen habe ich schon bei den allerersten Injektionen, die mit Heilserum vorgenommen wurden, verloren. Die

ersten Versuche mit der Verwendung von Heilserum bei diphtheriekranken Kindern wurden im Dezember 1891 in Berlin auf der damaligen *v. Bergmann*schen chirurgischen Klinik von dem damaligen Assistenten der Klinik, Stabsarzt *Geissler*, und mir vorgenommen. Das Serum stammte von Schafen, deren Immunisierung von mir ausgeführt worden war nach einer Methode, die in der gemeinsamen von *Behring* und *mir* publizierten Arbeit (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **12**, 10—44. 1892) zum ersten Male angegeben worden ist. Es war dies das erste, überhaupt hergestellte, von großen Tieren stammende Diphtherieheilserum. Dieses Serum wurde in Mengen bis zu 50 ccm subcutan von uns injiziert und ohne Schaden vertragen, eine Feststellung, die bei den ersten Menschenversuchen von besonderer Bedeutung war. Bevor Prof. *v. Bergmann* die Genehmigung zur Vornahme von Heilseruminjektionen bei diphtheriekranken Kindern auf seiner Klinik erteilte, mußte ich ihm im Tierexperiment an Meerschweinchen die immunisierende und heilende Wirkung des Serums zeigen. Danach hatte er keine Bedenken, das Serum bei diphtheriekranken Kindern anzuwenden, und sagte dabei, er selbst hätte soviel Bluttransfusionen gemacht, was kann die subcutane Seruminjektion schaden? Bei der Behandlung empfahl er, um das im Halse auf den Schleimhäuten und Pseudomembranen vorhandene Di-Gift zu paralysieren, mit Serumverdünnungen gurgeln zu lassen oder, um die Carbolsäure im Serum zu vermeiden, das Serum ohne Carbol zu trocknen, zu pulverisieren und als feines Pulver auf die erkrankten Teile zu verstäuben. Die lokale Behandlung der erkrankten Partien im Halse durch Gurgeln, um das lokal vorhandene Di-Gift von der Resorption auszuschalten, habe ich später gelegentlich empfohlen.

Die Furcht vor dem anaphylaktischen Schock und der Serumkrankheit war nach meinen Posener Erfahrungen bei den Ärzten vielfach vorhanden und hat mehrfach die Anwendung von Heilserum und damit die Heilung der Krankheit gehindert. Schwerere Erkrankungen infolge von Seruminjektionen oder gar Todesfälle sind mir bei meiner mehr als 20jährigen Tätigkeit in Posen nicht vorgekommen.

Über die Verbreitung der Di. durch Bacillenträger und Dauerausscheider wurden vielfache Erfahrungen gesammelt. Aus der Zahl der Beobachtungen sei es gestattet, eine besonders prägnante, die meine eigene Familie betraf, kurz zu schildern.

Am 1. VII. 1904 bezogen die befreundeten Familien W. und K. aus Posen in der Sommerfrische L. ein geräumiges, in einem großen Garten gelegenes Haus. Die Familie K. bestand aus 4 Erwachsenen und 4 Kindern, letztere im Alter von $1^1/_2$—11 Jahren; die Familie W. aus 3 Erwachsenen und 5 Kindern im Alter von 2—9 Jahren. Außerdem wohnte im Hause noch die 70jährige Hausbesitzerin mit ihrer Stütze. Am 4. VII. zog zu der Familie W. ein frisch gemietetes Dienstmädchen aus Posen. 8 Tage nach Ankunft in der Sommerfrische erkrankten in schneller Folge je 3 Kinder der Familie W. und der Familie K. an Diphtherie. Durch schnell von der nächsten Stadt herbeigeholtes Serum wurde bei den erkrankten Kindern die Krankheit in kurzer Zeit zur Heilung gebracht und die nicht erkrankten, aber bei dem engen Verkehr im Hause als infiziert geltenden Kinder immunisiert. In L. war seit längerer Zeit Di. nicht vorgekommen, eine Ansteckung daselbst daher nicht wahrscheinlich. Der Befund von Bacillenträgern unter den mit den erkrankten Kindern täglich in Berührung kommenden Personen konnte über die Herkunft der Krankheit auch keinen sicheren Aufschluß mehr geben, da die Personen mit positivem Befunde ihre Bacillen ja von den erkrankten Kindern her mittlerweile erhalten haben konnten.

Es erkrankte weiterhin ein in L. wohnender 57jähriger Herr, der bis zum Auftreten der Erkrankungen regelmäßig im Hause verkehrte, recht schwer an Di., dann aber auch die Besitzerin des Hauses unter den Erscheinungen einer eigenartigen foudroyanten Pneumonie mit großer Atemnot. Sie erlag in wenigen Tagen der Krankheit, die wir epikritisch wohl als eine primäre diphtherische Luftröhren- und Lungenerkrankung anzusehen berechtigt waren. Da über Auftreten und Verlauf von Di. bei Greisen wenig bekannt ist, so war der Verdacht einer Di. bei der 70jährigen Dame nicht entstanden.

Nachträglich wurde festgestellt, daß das am 4. VII. zugezogene Mädchen bis zu diesem Termine in einer Familie A. in Posen bedienstet war, in welcher im Juni Di. aufgetreten war. Zweifelsohne war dieses Mädchen eine Bacillenträgerin und hat als solche den Infektionsstoff nach L. getragen. Die Di.-Erkrankungen im Hause W. hörten aber damit noch nicht auf. Anfang September erkrankte das 3jährige Töchterchen H., das Anfang Juli mit Erfolg gegen Di. immunisiert worden war, an primärer schwerster Larynxdiphtherie, wurde aber durch sofortige große Serumgaben gerettet.

So viel von meinen Posener Erfahrungen bei der Di-Bekämpfung. In neuerer Zeit ist die Ansicht ausgesprochen worden, daß der Dienst der staatlichen Untersuchungsämter bei der Seuchendiagnose usw. Krankenhäusern übertragen werden soll. Ich kann mich auf Grund meiner Posener Erfahrungen nur entschieden dagegen aussprechen, da eine sorgfältige Seuchendiagnostik langjährige Übung erfordert, die bei den Assistenten eines Krankenhauses doch nicht vorhanden sein kann.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Breslau. — Direktor: Geh. Med.-Rat Professor Dr. *R. Pfeiffer*.)

Die serologische Einheitlichkeit der Influenzabacillen.

Von
Dr. **Herbert Lubinski,**
Abteilungsleiter am Institut.

Ausgehend von der Überlegung, daß die pandemische blitzartige Ausbreitung der Influenza die Annahme eines einzigen ätiologischen Faktors notwendig mache, haben *Park* und seine Mitarbeiter, *Kristensen* u. a. die Forderung aufgestellt, daß es nicht genüge, einen obligat hämoglobinophilen Bacillus in allen oder der Mehrzahl der Fälle von Influenza nachzuweisen, um die ursächlichen Zusammenhänge der *Pfeiffer*schen Stäbchen mit der Influenza sicherzustellen, sondern daß außerdem noch durch biologische Reaktionen, wie z. B. der Agglutination, nachgewiesen werden müsse, daß die von nicht miteinander in Kontakt stehenden Influenzakranken stammenden Kulturen serologisch identisch seien. Um dies zu ermitteln, hat man eine große Menge Kulturen, die aus den verschiedensten Quellen stammten, mittels künstlich hergestellter spezifischer Kaninchenseren in direkter Agglutination und im Absorptionsversuch untersucht, ohne aber zu einheitlichen Ergebnissen zu gelangen. Während einige (*Hunton* und *Hannum*, *Roos*, *Gay* und *Harris* u. a.) eine serologische Einheitlichkeit feststellen konnten, kamen andere (*Valentine* und *Cooper*, *Coca* und *Kelley*, *Povitzki* und *Denny*, *Small* und *Dickson*, *Kristensen* u. a.) zu entgegengesetzten Resultaten. Diese fanden, daß ein monovalentes Serum nur höchst selten einen anderen als den homologen Stamm bis zur Titergrenze agglutiniere, und daß, wenn überhaupt eine Einwirkung auf einen heterologen Stamm zu bemerken sei, diese nur in den stärksten Serumkonzentrationen erfolge. Im Absorptionsversuch würden sämtliche Agglutinine aus dem Serum nur durch den homologen Stamm entfernt. Die Absättigung mit heterologen Stämmen vermöge nur die für den Absättigungsstamm passenden Agglutinine zu beseitigen, nicht aber die für den Immunisierungs- und andere heterologe Stämme. Entsprechend der oben angegebenen Annahme kommen diese Autoren auf Grund ihrer Befunde zu einer Ablehnung des von *Pfeiffer* bezüglich der Ätiologie der Influenza vertretenen Standpunktes.

Ohne die eben genannten Arbeiten zu kennen, habe ich mich seit Beginn des Jahres 1920 auf Veranlassung von Geh.-Rat *Pfeiffer* mit derselben Frage beschäftigt. Über die Ergebnisse, die im Rahmen einer größeren Arbeit über die Serologie der Influenza anderenorts ausführlich veröffentlicht werden sollen, möchte ich hier kurz berichten.

Die von mir benutzten Kulturen sind zum größten Teil im hiesigen Laboratorium aus dem zur Einsendung gelangten Material gewonnen worden. Sie stammen von Sektionen, akut und chronisch Influenzakranken, von Meningitiden, Eiterungen und Entzündungen, von Dauerausscheidern und Bacillenträgern. Einige Stämme habe ich mir aus besonderen Gründen zusenden lassen. Zur Züchtung wurde ausschließlich Levinthalagar verwendet, der bei sorgfältiger Herstellung einen auch für Agglutinationszwecke ausgezeichnet brauchbaren Nährboden darstellt. Die Herstellung der Kaninchenimmunsera gelang in der gewöhnlichen Weise durch intravenöse Injektion lebender Bacillen in steigenden Mengen, beginnend mit $^1/_{10}$ Normalöse, schließend nach 6 Injektionen mit der auf einer ganzen Platte gewachsenen Kulturmenge. Der Titer der nach Carbolzusatz unverdünnt im Eisschrank aufbewahrten Sera ging nach wenigen Wochen merklich zurück, und zwar ungefähr auf den 4. Teil der anfänglichen Höhe, auf der er sich dann Monate hindurch ziemlich gleichmäßig hielt. Die Auswahl der zu Immunisierungszwecken verwendeten Kulturen erfolgte nach 2 Gesichtspunkten: einmal wurden solche genommen, die mit schon vorhandenen Sera eine gute Agglutination zeigten, andererseits solche, die von den vorhandenen gar nicht beeinflußt wurden.

Die Herstellung des Antigens hat von jeher durch die Neigung der Influenzabacillen zur Spontanagglutination Schwierigkeiten gemacht. Nach mehrfachen vergeblichen Versuchen — Zusatz von Chemikalien, Erhitzen, Schütteln im Apparat und Filtrieren durch Papier — bin ich schließlich dazu übergegangen, die Aufschwemmung mit lebenden Bakterien in 0,4 proz. Kochsalzlösung herzustellen, womit ich die besten Resultate erzielt habe. Kommt dennoch Spontanverklumpung vor, so genügt meist ein tägliches Überimpfen der Kulturen eine Woche lang, um die störende Erscheinung zum Schwinden zu bringen. Die Serumaufschwemmungsgemische, in der üblichen Weise mit fallenden Serummengen hergestellt, wurden 6 Stunden lang bei 60° bebrütet, über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen und die Resultate mittels Agglutinoskop abgelesen, die Körnchenbildung als Kriterium benutzend, da die von *Bieling* vorgeschlagene Beurteilung nach der Häutchenbildung sich in zahlreichen Versuchen als völlig unzuverlässig erwies. Eine Herabsetzung der Agglutinationsfähigkeit durch das Erhitzen der Aufschwemmung auf 60°, wie sie von *Bieling* und *Seligmann* und *Wolf* angegeben wird, konnte ich nicht beobachten; im Gegenteil, die

Verwendung einer Bebrütungstemperatur von 37° ergab viel schlechtere Resultate.

Mit dieser Technik habe ich im Laufe der Zeit mehrere hundert Stämme untersucht. Es zeigte sich nun zunächst einmal, daß nicht alle Stämme zur Herstellung eines Immunserums gleich brauchbar sind; jedoch ist die Zahl der wenig oder gar nicht brauchbaren nicht groß. Die Mehrzahl der Sera bringt nicht nur den homologen, sondern auch fast alle heterologen Kulturen zur Agglutination, wenn auch bei den letzteren dies nicht bis zur vollen Titerhöhe der Fall ist. Auch die verschiedenen Stämme zeigen sehr große Unterschiede untereinander; es gibt solche, die von allen oder der Mehrzahl der zur Prüfung verwendeten Sera einheitlich gut beeinflußt werden, auf der anderen Seite aber findet sich zwar eine gleich gute Beeinflussung verschiedener Stämme durch einige Sera, während das Verhalten derselben Stämme gegenüber anderen Seren große Differenzen zeigt. Im allgemeinen kann man sagen, daß jeder Stamm von mehreren der Sera beeinflußt worden ist. Allerdings ist die Titerhöhe immer niedriger als beim homologen Stamm, besonders wenn es sich um frisch hergestellte Sera handelt. Ist aber nach längerer Aufbewahrung dieser Titer des Serums heruntergegangen, so nähern sich die Werte für homologe und heterologe Stämme einander. Es ist mir aufgefallen, daß die Verminderung der Agglutinationsfähigkeit eines Serums gegen den homologen Stamm gerade bis zu der Grenze geht, bis zu der auch die heterologen Stämme von vornherein beeinflußt werden. Bemerkenswert erscheint es auch, daß ein Titerrückgang gegenüber den heterologen Stämmen kaum zu bemerken ist.

Unterschiede in diesem allgemeinen Verhalten zwischen den nach der Herkunft des Materials verschiedenen Stämmen fanden sich ebensowenig wie zwischen den verschiedenen morphologischen Typen. Es ist wohl anzunehmen, daß diese von *Lemm*, *Levinthal* u. a. nach der Morphologie vorgenommenen Klassifizierungen nur Involutionsformen der Influenzabacillen betreffen, und daß diese verschiedenen Typen nicht das Merkmal besonderer Rassen darstellen.

Ich konnte nun bei wiederholten Untersuchungen derselben Stämme an verschiedenen Tagen, wie auch bei Untersuchungen von Stämmen, die an verschiedenen Tagen von demselben Patienten gewonnen waren, die also doch wohl auch als einheitlich anzusehen sind, bemerken, daß die Ergebnisse der verschiedenen Agglutinationsversuche mit demselben Stamm häufig verschiedene Resultate ergaben. Mit dieser Beobachtung stimmt auch die Tatsache überein, daß beim ersten Versuch inagglutinable Stämme nach mehrfacher Überimpfung positive Reaktionen ergaben.

Diese Erfahrungen wurden noch ergänzt durch die Feststellungen, die ich bei einer Reihe von Conjunctivitisfällen machen konnte: 3 Kinder

einer Familie erkrankten nacheinander an Bindehautentzündung mit einem Befund von Influenzabacillen fast in Reinkultur. Den ursächlichen Zusammenhang mit der Erkrankung stellte ich durch einen Selbstversuch fest, in dem ich mit der dünnen Aufschwemmung eines der Stämme mein rechtes Auge infizierte. Der Erfolg trat prompt ein: nach 6 Stunden waren die ersten Erscheinungen einer Conjunctivitis feststellbar, die am nächsten Morgen zum typischen Bilde ausgewachsen war. In den Ausstrichen waren gramnegative, als Influenzabacillen imponierende Stäbchen zu finden, die sich aber merkwürdigerweise nicht züchten ließen. Dagegen konnten sie aus einem Abstrich der hinteren Rachenwand kulturell gewonnen werden. Die Ätiologie der Krankheit ist damit sichergestellt; ebenso sicher ist wohl anzunehmen, daß die 3 Kinder sich gegenseitig infiziert haben, daß also derselbe Stamm für die Erkrankung der 3 Personen verantwortlich zu machen ist. Nichtsdestoweniger erwiesen sich bei der serologischen Prüfung alle Stämme als verschieden. Einen ähnlichen Befund erhoben auch *Andersen* und *Schulz*, die die bei einem Kinde von 5 verschiedenen Stellen gewonnenen Influenzakulturen ebenfalls als in ihrem agglutinatorischen Verhalten verschieden fanden.

Auf Grund dieser Erfahrung ging ich dazu über, einmal die Agglutinationsfähigkeit verschiedener Generationen desselben Stammes zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurde eine gänzlich isoliert stehende Einzelkolonie in der Weise ausgestrichen, daß am nächsten Tage mit Sicherheit 10 einzelne Kolonien abgeimpft werden konnten. Diese 10, zu je 4 auf einer Platte gezüchteten Kulturen wurden nun auf ihr Verhalten gegenüber dem homologen Serum geprüft. Es ergab sich, daß zwischen den einzelnen Subkulturen Unterschiede in 3 Richtungen bestanden: 1. in der Höhe der Serumverdünnung, bis zu der eine Agglutination erfolgte, 2. in der Stärke der Ausflockung und 3. in dem Auftreten von Hemmungszonen.

Daß es sich um Zufallsergebnisse handelt, kann durch die Regelmäßigkeit dieser Verschiedenheiten ausgeschlossen werden; eine Veränderung, insbesondere eine Erniedrigung des Serumtiters kommt bei den gleichzeitig angestellten Versuchen nicht in Frage. Die Unterschiede können also nur auf das Antigen zurückgeführt werden. Äußere Einwirkungen auf dieses in Gestalt verschiedener Züchtungsbedingungen liegen nicht vor. Auch etwaige kleine Differenzen in der Dichte der Aufschwemmung können nicht als Erklärung dienen, da erstens einmal auf eine möglichste Gleichmäßigkeit geachtet wurde und etwa doch vorhandene Unterschiede sich höchstens bei der Intensität der Ausflockung bemerkbar machen könnten. Ich kann mir wohl vorstellen, daß bei einer zu dichten Aufschwemmung die Agglutinine des Serums nicht ausreichen, um sämtliche Bakterien zur Ausflockung zu bringen;

ich kann mir aber nicht denken, daß in diesen Fällen überhaupt keine Beeinflussung erfolgt. Es steht dem auch entgegen, daß in der stärksten Konzentration des Serums häufig die gleiche Reaktionsstärke festzustellen war, ohne daß dies aber mit der Titerhöhe korrespondierte.

Weitergehend habe ich eine im Verhältnis zu den anderen besonders schwach agglutinierte Subkultur noch einmal in der oben geschilderten Weise zur Gewinnung weiterer Subkulturen ausgestrichen, um zu sehen, ob etwa die Entwicklung besonderer Rassen die Verschiedenheit der Erscheinung bedingt. Das erzielte Ergebnis spricht gegen diese Annahme, da keineswegs nunmehr alle Kulturen eine gleich schwache Agglutinierbarkeit aufwiesen, im Gegenteil sogar sämtlich viel höhere Agglutinationswerte zeigten als die Ausgangskolonie, wobei sich unter den einzelnen Stämmen wieder die größten Verschiedenheiten zeigten.

Zum Vergleich habe ich auch andere agglutinable Bakterien herangezogen und nach demselben Verfahren Typhus, Paratyphus B, Ruhr (Flexner, Shiga und Y) und Cholera untersucht. Während Typhus, Ruhr Flexner und Y verhältnismäßig gleichmäßige Resultate ergaben, der Versuch mit Shigaruhr wegen des sehr niedrigen Serumtiters für nicht beweisend angesehen werden kann, zeigte Cholera, wenigstens in einer ihrer Subkulturen, ein abweichendes Verhalten bezüglich der Titerhöhe, das gleichmäßig bei der Prüfung gegen 2 Seren zu beobachten war. Auch bezüglich des Vorkommens von Hemmungszonen zeigten sich innerhalb derselben Versuchsreihen bei Cholera Unterschiede. Die größten Differenzen aber zeigten die Paratyphus-B-Stämme, indem von 10 Subkulturen 3 Spontanagglutination zeigten. Ein anderer, der am höchsten agglutinierte Stamm, zeigte eine Beeinflussung bis zur 8fachen Serumverdünnung gegenüber dem niedrigst agglutinierten, während bei eben diesen beiden Kulturen die stärksten Serumkonzentrationen bezüglich der Intensität der Reaktion das umgekehrte Verhältnis aufwiesen.

Es zeigen also auch andere, als gut agglutinabel bekannte Bakterien Schwankungen, die nur auf eine Veränderlichkeit der Mikroorganismen zurückgeführt werden können.

Als besonders beweiskräftig gegen die serologische Einheitlichkeit und damit gegen die ätiologische Bedeutung der Influenzabacillen wird von den oben genannten Autoren das von ihnen beobachtete, bereits geschilderte Ergebnis der Absättigungsversuche angesehen. Im großen und ganzen habe ich dieselben Feststellungen machen können; dennoch aber ist diese Tatsache kein ausreichender Beweis gegen die Bedeutung der Influenzabacillen, da z. B. bei Gonokokken und Meningokokken, die hinsichtlich ihrer Bedeutung für das Zustandekommen der Erkrankung allgemeine Anerkennung besitzen, die Verhältnisse ähnlich liegen.

Die einzige Erklärung für die geschilderten Erscheinungen dürfte meines Erachtens darin zu suchen sein, daß der Receptorenapparat der Influenzabacillen einem schnellen und ziemlich beträchtlichen Wechsel unterworfen ist, eine Erscheinung, die in geringerem Grade sogar bei Bakterien auftritt, deren Agglutinabilität als gut und konstant bekannt ist. Diese Variabilität ist ja ein Gebiet, das augenblicklich im Vordergrunde des Interesses steht und sich auch auf andere biologische Funktionen der Bakterien erstreckt.

Es ergibt sich also, daß die Influenzabacillen bei Prüfung durch Agglutination nicht eine gleich strenge serologische Einheitlichkeit aufweisen, wie etwa die Typhusbacillen; dennoch aber wäre es verfehlt, eine serologische Einheitlichkeit vollkommen zu negieren. Gänzlich unberechtigt aber scheint es mir, daraus einen Beweis gegen die bedeutungsvolle Rolle der Influenzabacillen abzuleiten.

Die planmäßige Bekämpfung des Typhus in Mitteldeutschland in den Jahren 1921—1923.

Von

Dr. A. Wodtke,

vormaligem Reichskommissar für die Typhusbekämpfung in Mitteldeutschland.

(Zur Veröffentlichung überlassen vom Reichsgesundheitsamt.)

Die seit dem Jahre 1904 im Südwesten des Reichs durchgeführte planmäßige Typhusbekämpfung, die dort wegen der Abtrennung Elsaß-Lothringens vom Reichsverbande und wegen der Errichtung des Saarstaats aufgegeben werden mußte, wurde im Jahre 1920 nach Mitteldeutschland verlegt und trat hier im Laufe des Jahres 1921 aufs neue ins Leben. Mit der infolge des Behördenabbaus erfolgten Auflösung des Reichskommissariats hat sie am 30. November 1923 ihren Abschluß gefunden.

Organisation der Typhusbekämpfung.

Die planmäßige Typhusbekämpfung in Mitteldeutschland erstreckte sich auf Teile von Preußen und auf ganz Thüringen. Von Preußen wurden beteiligt der Regierungsbezirk Merseburg mit Ausnahme der vier östlichen Kreise Wittenberg, Torgau, Schweinitz und Liebenwerda, der Regierungsbezirk Erfurt und der zum Regierungsbezirk Kassel gehörige Kreis Schmalkalden. Das gesamte Bekämpfungsgebiet in Mitteldeutschland zählte 3 105 613 Einwohner nach der Volkszählung von 1910 auf rund 28 000 Quadratkilometern und hatte demnach nahezu die gleiche Größe und Einwohnerzahl wie das frühere Bekämpfungsgebiet im Südwesten des Reichs. In dem neuen Bekämpfungsgebiet wurden neben einer hochentwickelten Landwirtschaft eine sehr bedeutende, vielseitige Industrie in Metallen, Holz, Erden, Salzen, Glas, Porzellan, Braunkohlen und Textilstoffen teilweise mit eng zusammengedrängter Arbeiterbevölkerung betrieben, während in den gebirgigen Teilen des Thüringer Waldes eine lebhafte Hausindustrie bestand.

Für die Typhusbekämpfung in Mitteldeutschland wurden fünf bakteriologische Untersuchungsanstalten eingerichtet, und zwar zwei für Preußen in *Halle a. S.* und in *Erfurt*, drei für Thüringen in *Jena*, *Gera* und *Gotha*. Die Untersuchungsanstalten wurden durchschnittlich mit je einem Leiter, einem Assistenten, einer technischen Assistentin, einer Schreibhilfe und einem Diener besetzt. Als Wohnsitz des Reichskommissars für die Typhusbekämpfung wurde *Jena* bestimmt.

Anzahl der Typhuserkrankungen.

Im Jahre 1921 betrug die Anzahl der festgestellten Typhuserkrankungen im mitteldeutschen Bekämpfungsgebiet 1221 mit 134 Todesfällen.

Diese Ziffer entspricht aber nicht den tatsächlichen Verhältnissen, denn im Lande Thüringen wurde die planmäßige Typhusbekämpfung erst Ende April 1921 eingeführt und bei den beiden preußischen Anstalten erst Mitte Juli 1921 aufgenommen. In dem typhusreichen Kreise Bitterfeld begann sie erst am 1. XI. 1921. Die wirkliche Anzahl der Typhuserkrankungen im Jahre 1921 war daher wegen der noch mangelhaften Ausübung der Anzeigepflicht und der ausgefallenen Zeiträume um ein Drittel höher als 1921, mindestens auf 1630 zu schätzen. Hieraus war die Typhusmorbiditätsziffer des mitteldeutschen Bekämpfungsgebiets im Jahre 1921 auf 5,3 auf 10 000 Einwohner zu berechnen, während die des Bekämpfungsgebiets im Südwesten des Reichs im Durchschnitt der Jahre 1909 bis 1918 bei 1179 Typhuserkrankungen jährlich sich nur auf 4,3 auf 10 000 Einwohner belaufen hatte. Aus den Erfahrungen des ersten Jahres in Mitteldeutschland war bereits zu ersehen, daß die planmäßige Typhusbekämpfung an der richtigen Stelle angesetzt worden war. Die im Jahre 1921 ermittelten 1221 Typhuserkrankungen verteilten sich auf den preußischen Anteil des Bekämpfungsgebiets mit 727 Erkrankungen und 83 Todesfällen, auf Thüringen mit 494 Erkrankungen und 51 Todesfällen.

Der kalte und regnerische Sommer des Jahres 1922 tat dem Auftreten von Typhus und Ruhr erheblichen Abbruch. Trotzdem wurden im mitteldeutschen Bekämpfungsgebiet 1096 Typhuserkrankungen mit 132 Todesfällen festgestellt, wovon auf den preußischen Anteil 648 Erkrankungen mit 89 Todesfällen und auf Thüringen 448 Erkrankungen mit 43 Todesfällen kamen. Die Typhusmorbiditätsziffer des Jahres 1922 war 3,5 gegenüber 5,3 im Vorjahre.

Aus den lückenhaften Angaben für das Jahr 1923 konnte die Typhusmorbiditätsziffer nur mit Vorbehalt auf 3,8 errechnet werden, denn für die 11 Betriebsmonate dieses Jahres wurden 1080 Typhuserkrankungen gemeldet, von welchen 669 auf den preußischen Anteil und 411 auf Thüringen entfielen. Über die Letalität können für das Jahr 1923 zu Vergleichen geeignete Mitteilungen nicht gemacht werden, weil nur über 693 Typhuserkrankungen von den gemeldeten 1080 Angaben über den Ausgang vorlagen, der in 106 Fällen tödlich war. Im preußischen Anteil war der Ausgang von 423 Typhuserkrankungen mit 70 Todesfällen bekannt geworden, im Lande Thüringen der von 270 Typhuserkrankungen mit 36 Todesfällen.

Häufigkeit und Verlauf des Typhus bei Kindern.

Die schon vor der Entdeckung des Typhusbacillus wohlbekannte, aber immer wieder neu gefundene Tatsache, daß *Kinder im allgemeinen nicht nur zahlreicher, sondern auch leichter an Unterleibstyphus erkranken als Erwachsene*, wurde im mitteldeutschen Bekämpfungsgebiet bestätigt. Nach der Volkszählung von 1910 betrug in Deutschland der Anteil der Altersklassen bis zu 14 Jahren an der Gesamtbevölkerung 32%, von welchem Satz die einzelnen Länder nur wenig abweichen. In dem mitteldeutschen Bekämpfungsgebiet waren an den 2317 Typhuserkrankungen in den Jahren 1921 und 1922 die Altersklassen bis zu 14 Jahren mit

783 = 33,8% beteiligt. Im Typhusbekämpfungsgebiet im Südwesten des Reichs kamen von den insgesamt 8394 Typhuserkrankungen der Jahre 1912 bis 1918 zuzüglich des ersten Halbjahres 1919 auf die Altersstufen bis zu 14 Jahren 2915 = 35,9%. Dabei blieben die häufigen leichten Typhuserkrankungen, die bei Kindern unter der Maske des „verdorbenen Magens“ oder „der Erkältung“ mitunter als richtige Epidemien verliefen, ohne daß sie jemals rechtzeitig zur Kenntnis eines Arztes gelangt wären, natürlich außer Ansatz. An der Letalität gemessen, nahm der Typhus bei Kindern in Mitteldeutschland einen sehr viel milderen Verlauf als bei Erwachsenen. Von den 783 Typhuskranken bis zu 14 Jahren während der Jahre 1921 und 1922 starben nur 44 = 5,6%, während in dem gleichen Zeitraum von den 1534 Typhuskranken der höheren Altersstufen 222 = 14,3% zugrunde gingen. *Fornet* berechnete für das Typhusbekämpfungsgebiet im Südwesten des Reichs während der Jahre 1908 und 1909 die Letalitätsziffer des Typhus bei Erwachsenen auf 15%, dagegen bei Kindern bis zu 14 Jahren auf 6%. In den Jahren 1912 bis 1918 zuzüglich des ersten Halbjahres 1919 betrug im Bekämpfungsgebiet im Südwesten des Reichs die Anzahl der Typhuskranken bis zu 14 Jahren zusammen 2915, von denen 192 = 6,9% starben, während dort bei Erwachsenen in demselben Zeitraum 5479 Typhuserkrankungen auftraten, von welchen 762 = 13,9% tödlich verliefen. Diese Berechnungen bestätigen wegen der ihnen zugrunde liegenden großen und zuverlässigen Zahlen in einwandfreier Weise den so überaus häufig sehr leichten Verlauf des Typhus bei Kindern. Leichte Erkrankungen sind aber entgegen der im Publikum herrschenden Ansicht für die Weiterverbreitung des Typhus von derselben, wenn nicht von größerer Bedeutung als schwere Typhuserkrankungen, die meistens ordnungsmäßig abgesondert werden. Es ist auch nicht selten, daß Personen, die von Leichttyphuskranken infiziert worden sind, den Typhus in schwerster Form zu überstehen haben. Für die planmäßige Typhusbekämpfung ergab sich daraus der Schluß, auf die Ermittelung der leichten Typhuserkrankungen namentlich bei Kindern den größten Wert zu legen und sich stets gegenwärtig zu halten, daß auch Kinder, die nur einige Tage oder überhaupt nicht bettlägerig gewesen waren, sondern nur eine Zeitlang unlustig und appetitlos umhergesessen hatten, sehr wohl die fehlenden Glieder in den Kontaktketten bilden könnten, die von frisch und schwer an Typhus Erkrankten zu dem Typhusherde, dem Bacillenträger, führten. Die Entnahme von möglichst vielen Untersuchungsproben war daher unerläßlich, wobei freilich zu beachten war, daß bei Kindern nach Ablauf eines halben Jahres seit dem Unwohlsein, meistens aber schon viel früher der Widal geschwunden zu sein pflegt und daß vorübergehende Störungen des körperlichen Befindens der Kinder in der Familienchronik keine Rolle spielen.

Erfüllung der Anzeigepflicht.

Schon wegen der unscheinbaren Typhuserkrankungen bei Kindern ist mittels der gesetzlich vorgeschriebenen *Anzeigepflicht* allein die Anzahl der vorkommenden Typhuserkrankungen nicht voll zu erfassen, sondern es bedarf dazu der planmäßigen und großen Zeitaufwand beanspruchenden Arbeit eines geschulten Personals, die der zuständige Medizinalbeamte zwar fördern, aber bei seinem großen Pflichtenkreis unmöglich leisten kann. Wie weit die polizeilichen Meldungen hinter der Wirklichkeit zurückbleiben, zeigt der Umstand, daß im Jahre 1921 von den festgestellten 1221 Typhuserkrankungen im mitteldeutschen Bekämpfungsgebiet nur 859 = 70,4% polizeilich gemeldet wurden, im Jahre 1922 von 1096 nur 872 = 79,6% und im Jahre 1923 von 1080 bekannt gewordenen Typhuserkrankungen nur 762 = 70,6%, wobei zahlreiche Anzeigen erst auf die Erinnerung der Untersuchungsanstalten von den Ärzten erstattet wurden. Die Länder zeigten freilich nicht unerhebliche Unterschiede in der Erfüllung der gesetzlichen Anzeigepflicht. Im Jahre 1921 wurden im preußischen Anteil des mitteldeutschen Bekämpfungsgebiets von den festgestellten 727 Typhuserkrankungen 523 = 72% gemeldet, während aus Thüringen von 494 Typhuserkrankungen nur über 336 = 68,0% Meldungen eingingen. Im Jahre 1922 wurden im preußischen Anteil von 648 Typhuserkrankungen 553 = 85,3% gemeldet, in Thüringen jedoch von 448 nur 319 = 71,8%. Im Jahre 1923 liefen im preußischen Anteil bei 669 Typhuserkrankungen von 550 = 82,2% Anzeigen ein, in Thüringen aber bei 411 Typhuserkrankungen nur von 212 = 51,6%.

Ermittelungen.

Bei den *Ermittelungen* an Ort und Stelle zeigte es sich, daß die Ärzteschaft in Mitteldeutschland überwiegend darauf eingestellt war, das Wasser als Infektionsherd für den Typhus zu betrachten, statt mit *Robert Koch* und *Kirchner* hauptsächlich und in erster Linie im Menschen die Infektionsquelle zu suchen. Sodann galt vielfach statt des bakteriologischen und serologischen Untersuchungsergebnisses die typische *Wunderlich*sche Typhuskurve als entscheidendes Merkmal einer Typhuserkrankung. Der Erwägung, daß diese Kurve nur bei schweren und mittelschweren Typhuserkrankungen zu erwarten ist und auch dann noch häufig genug modifiziert erscheint, wurde wenig Raum gegeben. Das Vorkommen von Typhus levis, levissimus, ambulans usw. sowie atypischer Typhuserkrankungen wurde theoretisch stets zugestanden, aber in der Praxis konnten sich manche Ärzte nur schwer entschließen, ein leichtes Unwohlsein von wenigen Tagen, eine Angina, eine Lungenentzündung oder Brustfellentzündung trotz positiver bakteriologischer und serologischer Untersuchungsergebnisse als Typhus zu bezeichnen.

Vor jeder Ermittelung an Ort und Stelle diente die Durchsicht der betreffenden Ortslisten, auch derjenigen der früheren Jahre sowie die der Bacillenträgernachweisungen des entsprechenden Kreises zur Vorbereitung.

Ein Auszug aus diesen Akten, eine Karte der Gegend, wenn irgend möglich ein Lageplan der Ortschaft, ein Instrumentarium und reichliche Gefäße zur Entnahme von Untersuchungsproben, Alkohol nebst Watte zur Desinfektion und wegen der großen Bedeutung der Messung der Körperwärme bei Umgebungsuntersuchungen ein Maximalthermometer gehörten zur Ausrüstung des die Ermittelung vornehmenden Arztes. Für die Mitglieder der Untersuchungsanstalten empfahl sich bei den Ermittelungen weniger ein steifes und verschlossenes Wesen oder gar ein polizeiliches Gebahren als vielmehr eine heitere und gesprächige Art, in der den Beteiligten der Zweck der ärztlichen Ermittelung bekanntgegeben und möglichst bald die Furcht vor Schikanen und polizeilichen Eingriffen sowie die Sorge vor entstehenden Kosten benommen wurde. Ärzte, die sich freundlich mit den Kindern beschäftigten, gewannen auffallend schnell das Zutrauen der Eltern und brachten diese leicht zu ausführlichen Mitteilungen. Es war bei den Ermittelungen unvermeidlich, die ganze Verwandtschaft, deren Wohnorte und Lebensverhältnisse geduldig durchzusprechen, da hierbei nicht selten sehr wertvolle Angaben zutage gefördert wurden. Fragen nach früheren Erkrankungen wurden im allgemeinen zunächst verneinend beantwortet, ohne daß gerade böser Willen vorlag, denn die Erinnerung sogar an wochenlange Erkrankungen wurde in der Regel erst im Laufe einer längeren Unterredung wieder wach. Von dem im Südwesten des Reichs gelegentlich geübten, höchst empfehlenswerten Verfahren, daß ein Mitglied der Untersuchungsanstalt mehrere Tage lang in einer Typhusortschaft sich niederließ und mit der Bevölkerung sich einlebte, konnte in dem mitteldeutschen Bekämpfungsgebiet wegen der fortschreitenden Geldentwertung kein Gebrauch gemacht werden. Bei den in demselben Hause und in den Nachbarhäusern wohnenden Familien wurden Nachforschungen nach Kranken angestellt, wodurch den Ärzten meistens verwertbare Winke über Familienzusammenhänge, über Verkehr und frühere Erkrankungen gewöhnlich unter dem Siegel der Verschwiegenheit zukamen. Die Durchsicht der Schulversäumnislisten, die ungeachtet aller Erklärungen über den guten Gesundheitszustand in der Schule bei ernstem Willen trotz Ferien oder Abwesenheit der Lehrer mindestens teilweise erreicht werden konnte und mußte, brachte mitunter überraschende Aufschlüsse über das Weitergreifen einer Typhusepidemie durch Kontaktinfektion der Sitznachbarn in der Klasse und hatte den Vorteil, die Mithilfe der Lehrer zu gewinnen. Um erfolgreiche Ermittelungen anzustellen, genügt es demnach nicht, einzig und allein ein tüchtiger Bakteriologe zu sein, sondern es ist auch eine gewisse Weltgewandtheit vonnöten.

Entnahme von Untersuchungsproben.

Zur Ersparnis von Schreibwerk, Zeit und Ärgernis sowie zur Vermeidung eines Verwischens der Zusammenhänge war die Mitnahme von Untersuchungsproben in großem Umfange durch die Untersuchungsanstalten geboten. Bei den Schulkindern begegnete die Entnahme von Blut durch Einstich in das Ohrläppchen wegen der Geringfügigkeit des allerdings zeitraubenden Eingriffs keinem Einwand. Mitunter gelang es auch ohne viel Aufhebens, schnell und geschickt Blut aus der Armvene

zu entnehmen, ein Verfahren, das wegen der größeren Ergiebigkeit vorzuziehen ist. Ganz verfehlt war es aber in einem Falle, die Schulkinder zur Einholung der Erlaubnis zur Blutentnahme erst nach Hause zu schicken, denn nicht ein einziges Kind fand sich wieder ein. Wenn Behörden um Einsendung von Untersuchungsproben ersucht werden mußten, so empfahl sich nicht eine Anforderung in Bausch und Bogen, etwa von der „ganzen Familie" oder „von sämtlichen Bewohnern des Hauses" oder „von der ganzen Straße", sondern es mußten die einzelnen Personen, die der Untersuchung unterzogen werden sollten, mit Namen, Vornamen und Alter aufgeführt werden, anderenfalls blieben die Sendungen lückenhaft oder es wurde in überflüssigen Untersuchungen Material und Zeit vertan.

Verfälschung oder Verweigerung der Untersuchungsproben war bei gütlicher Überredung durch die Mitglieder der Untersuchungsanstalten selten. In Thüringen wurde die Hergabe von Untersuchungsmaterial einige Male durch Geldstrafen erzwungen, während in Preußen die Behörden sich nach dem Wortlaut des Seuchengesetzes zur Verhängung von Geldstrafen nicht für befugt erachteten. Eine Ergänzung des Seuchengesetzes auch in diesem Punkte stellte sich als notwendig heraus, denn die Verweigerer der Untersuchungsproben, in der Regel Psychopathen, machten Schule und hemmten stark den weiteren Gang der Ermittelungen. Solche Einzelheiten, die sich erst aus der Praxis ergeben, hatte *Kirchner*, der umsichtige Schöpfer des preußischen Seuchengesetzes, um so weniger voraussehen können, als die Bedeutung der Bacillenträger und der Umgebungsuntersuchungen seinerzeit noch nicht hinreichend erschlossen war.

Im mitteldeutschen Bekämpfungsgebiet zeigte sich, ebenso wie früher im Südwesten des Reichs, daß gründliche, ihren Zweck erfüllende Ermittelungen außerordentlich viel Zeit beanspruchen und die ermittelnden Ärzte sehr ermüden, daß aber Ermittelungen, die mit der Uhr in der Hand gemacht wurden, besser gänzlich unterblieben wären. Durch die Verteuerung des Fuhrwerkes und die unerschwinglichen Kosten eines Autos sowie durch die Verminderung der Eisenbahnzüge wurden den Ärzten der Untersuchungsanstalten weite Fußmärsche oder Radfahrten auferlegt, bei denen die Ermittelungen leicht zu kurz kamen.

Tätigkeit der Untersuchungsanstalten.

Von den fünf Untersuchungsanstalten wurden im zweiten Halbjahr 1921 30 873 Untersuchungen, im Jahre 1922 72 672 und im ersten Halbjahr 1923 37 696 ausgeführt, mithin insgesamt in zwei Jahren 141 241 Untersuchungen oder im Durchschnitt jährlich 14 124 Untersuchungen von einer Untersuchungsanstalt. Der Umfang der Tätigkeit der Untersuchungsanstalten im Südwesten des Reichs kann nicht zum Vergleich herangezogen werden. Im Durchschnitt der Jahre 1911 bis 1918 betrug dort die Anzahl der in einer Anstalt geleisteten Unter-

suchungen 26 516 jährlich, aber in den Kriegsjahren war die Anzahl der Untersuchungen durch die für das Heer hinzugekommenen außerordentlich in die Höhe geschnellt und das Personal entsprechend vermehrt worden, in einer Anstalt z. B. auf mehr als 50 Personen. Verglichen mit der Friedenszeit im Bekämpfungsgebiet im Südwesten des Reichs waren die Untersuchungsanstalten im mitteldeutschen Bekämpfungsgebiet von vornherein voll beschäftigt, und die tägliche Arbeit konnte, sofern das Personal nicht vollzählig im Dienst war, nur in zahlreichen Überstunden geleistet werden. Von den Untersuchungen bezweckten den Nachweis von Typhus im zweiten Halbjahr 1921 20 366, im Jahre 1922 33 199 und im ersten Halbjahre 1923 13 864, zusammen 67 429 Untersuchungen in zwei Jahren = 47,7% der insgesamt ausgeführten Untersuchungen. Im Bekämpfungsgebiet im Südwesten betrug die Gesamtzahl der Untersuchungen in den Jahren 1911 bis 1918 1 060 628, von welchen 616 925 = 58,2% zum Nachweise des Typhus dienten.

Aufklärung der Infektionsquelle.

Von den im Jahre 1921 bekannt gewordenen 1221 Typhuserkrankungen im mitteldeutschen Bekämpfungsgebiet wurden 562 = 46% bezüglich der Herkunft ihrer Erkrankung aufgeklärt. Von den 1096 Typhuserkrankungen des Jahres 1922 fanden 618 = 56,6% ihre Aufklärung. Im Jahre 1923 lag wegen des plötzlichen Abbruchs der Typhusbekämpfung nur für 909 von den bis zum 30. November 1923 gemeldeten 1080 Typhuserkrankungen eine Äußerung über die Feststellung der Infektionsquelle vor, und zwar erschien sie bei 563 Typhuserkrankungen = 61,9% aufgeklärt. Im Bekämpfungsgebiet im Südwesten des Reichs wurden von den 8072 Typhuserkrankungen in den Jahren 1912 bis 1918 4719 = 58,2% aufgeklärt, so daß die Ergebnisse der Aufklärungsarbeit in Mitteldeutschland befriedigen können.

Als Infektionsursache wurde unmittelbarer Kontakt mit Typhuskranken im Jahre 1921 bei 465 = 82,7% Typhuserkrankungen, im Jahre 1922 bei 448 = 72,5% im Jahre 1923 bei 473 = 84,0% aller aufgeklärten Typhuserkrankungen festgestellt. Auf Verkehr mit Bacillenträgern wurden im Jahre 1921 nur 12 Typhuserkrankungen zurückgeführt, weil die Typhusbekämpfung erst mitten in diesem Jahre eingesetzt und nur wenige bekannte Bacillenträger übernommen hatte. Im Jahre 1922 war bei 65 Typhuserkrankungen, im Jahre 1923 bei 63 die Infektion von Bacillenträgern ausgegangen. Genuß verunreinigten Wassers wurde 1921 bei 3, 1922 bei 24, 1923 bei 8 Typhuserkrankungen als Infektionsursache angesehen und Laboratoriumsinfektionen kamen 3 im Jahre 1922 und 2 im Jahre 1923 vor. Im Bekämpfungsgebiet im Südwesten des Reichs wurde bei den Typhuserkrankungen in den Jahren 1912 bis 1918 der unmittelbare Kontakt mit Typhuskranken

bei 92,5%, mithin viel öfter als in Mitteldeutschland, als Infektionsursache festgestellt. Wasser wurde dort unter den 4719 Fällen nur 2mal als Infektionsquelle angenommen gegenüber 35 unter 1743 aufgeklärten Fällen in Mitteldeutschland. Den 5 Laboratoriumsinfektionen innerhalb zweier Jahre in Mitteldeutschland standen im Südwesten 15 Laboratoriumsinfektionen in 7 Jahren gegenüber.

Wenn auch in obigen Zahlen die überragende Bedeutung der Kontaktinfektion für die Weiterverbreitung des Typhus klar zutage tritt, so ist diese Erkenntnis noch weit davon entfernt, Allgemeingut zu sein. Gegen Ende des vorigen Jahrhunderts war es sanitätspolizeilich gang und gäbe, bei dem Auftreten von Typhuserkrankungen einen Brunnen, eine Wasserleitung, einen Wasserlauf oder auch ein stehendes Gewässer als Infektionsquelle anzuschuldigen und damit ohne sonderliche Mühe nicht nur den Typhusherd aufzudecken, sondern auch ihn durch das Verbot der Wasserbenutzung oder auf andere Weise unschädlich zu machen. Inzwischen hatte die Typhusepidemie ihren Höhepunkt erreicht und fiel steil ab. Der Medizinalbeamte konnte mit dem Ergebnis seiner Tätigkeit zufrieden sein, und das beunruhigte Publikum wiegte sich unter Anerkennung der sanitätspolizeilichen Leistungen wieder in Sicherheit. Es kann nicht überraschen, daß diese bequeme Betrachtungsweise des Typhus in allen Kreisen feste Wurzeln faßte und noch jetzt bei jeder Gelegenheit sich geltend macht. Die heutige Typhusbekämpfung hat es mit der Aufdeckung eines Typhusherdes sehr viel schwerer, da der Anfang einer Epidemie, auch der meisten sog. Explosionsepidemien, gewöhnlich monatelang zurückliegt und die eigentliche Infektionsquelle in einem Bacillenträger zu suchen ist, von dem aus sich die Epidemie durch eine Reihe von vernachlässigten oder verkannten sehr leichten oder atypischen Typhuserkrankungen allmählich zu einem gewissen Umfange entwickelt hat.

Epidemien. In D., Kreis *Greiz,* war im August 1922 bei einer plötzlich aufgetretenen Epidemie von insgesamt 25 Typhuserkrankungen mit einem Todesfall ein Brunnen als Ursache verdächtigt worden. Bei eingehenden Ermittelungen stellte sich einwandfrei heraus, daß im Hause Nr. 61 II im April 1922 die 61jährige Frau Luise W. das einjährige Kind Heinz Kr. betreut hatte. Das Kind Heinz Kr. war von Mitte April an längere Zeit an Darmerscheinungen krank gewesen, und Mitte Mai erkrankten die Mutter des Kindes sowie der in demselben Stockwerk wohnende Arbeiter Gr. Ende Mai erkrankte die Frau des Arbeiters Gr., aber die behandelnden Ärzte schöpften bei diesen vier Personen keinen Verdacht auf Typhus, wenigstens erstatteten sie keine Meldung. Mitte Juni wurde von der in demselben Hause Nr. 61 I wohnenden Familie Mo. der 11jährige Knabe Erich Mo. krank, anfangs Juli die 8jährige Irma Mo., Ende Juli der 10jährige Walter Mo. Außerdem erkrankten von der im Nachbarhause Nr. 51 ein Lebensmittelgeschäft betreibenden und mit der Familie Mo. in näherem Verkehre stehenden Familie H. der 74jährige Großvater Karl Ei. und in dem unmittelbar gegenüber gelegenen Hause Nr. 38 die 37jährige Frau Martha Z. Von diesen 5 Personen wurden nur die

3 Kinder Mo. im ersten Drittel des Monats August als typhuskrank gemeldet, als auch sonst bereits Typhuserkrankungen im Ort aufgetreten waren. Ende Juli lagen demnach schon in 3 Häusern Typhuskranke, und Gelegenheit zur Weiterverbreitung auf dem Wege des Kontaktes war reichlich gegeben. Die Mitte August in D. auftretenden gehäuften Typhuserkrankungen, zusammen mit den jetzt erst gemeldeten zurückliegenden Erkrankungen erweckten bei der Bevölkerung nicht weniger als bei den Ärzten den Eindruck einer Explosionsepidemie in einem umgrenzten Ortsteile und ließen den Brunnen als gemeinsame Infektionsquelle verdächtig erscheinen. Die Untersuchung des Brunnens ergab nichts Belastendes. Die Ermittelungen klärten die vermeintliche Explosionsepidemie als reine Kontaktepidemie auf und stellten vor allem die Pflegerin des ersterkrankten Kindes, die 61jährige Frau Luise W., welche in den 90er Jahren des vorigen Jahrhunderts und im Jahre 1908 an Typhus gelitten zu haben behauptete, durch den erhobenen zweimaligen Typhusbacillenbefund im Stuhl als Bacillenträgerin fest.

Diese Epidemie verlief wie nach einem Schema, das bei den meisten Typhusepidemien wiederzufinden ist. Im Frühjahr, besonders im April und Mai, werden durch einen Bacillenträger Personen, gewöhnlich Kinder, infiziert, deren Erkrankung sehr leicht oder atypisch, namentlich unter dem Bilde der Grippe verläuft, so daß auch von dem Arzt, wenn ein solcher überhaupt zugezogen sein sollte, an Typhus nicht gedacht wird. Es kommen dann Erkrankungen in ähnlicher Form bei Familienmitgliedern, Verwandten, Hausinsassen und Nachbarn vor, aber immer noch vereinzelt, bis sich im Juli und August, vornehmlich bei großer Hitze und Trockenheit, die Erkrankungen häufen, charakteristisch und bösartig werden und vorwiegend unter den Erwachsenen auftreten. Jetzt werden die Typhuserkrankungen als solche diagnostiziert und zur Anzeige gebracht, zurückliegende Fälle werden richtig gewertet und gemeldet, auch verdächtige Erkrankungen gelangen zur behördlichen Kenntnis. Alles zusammen imponiert nunmehr als eine Explosionsepidemie, die dann im September oder Oktober ihren Höhepunkt erreicht und darauf schnell abfällt. Die voreilige Annahme einer Explosionsepidemie hat den schweren Nachteil, die Ermittelungen zu lähmen und die Gründlichkeit der Untersuchungen zu beeinträchtigen.

An den leichten Typhuserkrankungen, die im Durchschnitt mindestens 60% aller Typhuserkrankungen betragen, liegt es hauptsächlich, wenn die verbindenden Kettenglieder einer Kontaktepidemie und damit der Ausgangspunkt, der Bacillenträger, nicht immer restlos und mit Sicherheit gefunden werden können.

In der Stadt G., Kreis Weißensee, infizierte Mitte April 1923 die 32jährige Handelsfrau Hulda L., die seit ihrerTyphuserkrankung im September 1921 Bacillenträgerin geblieben war, ihren 9jährigen Sohn Werner L. Ihre 5jährige Tochter Martha L. sollte angeblich nicht krank gewesen sein, wies aber am 7. V. Typhusbacillen im Urin auf. Am 10. V. erkrankte die 10jährige Irmgard K., Verwandte und Spielgefährtin des Werner L., an Typhus. Am 10. VI. erkrankte die 27jährige Klara Sch., die in der Familie der Irmgard K. viel verkehrte, an Typhus. Sodann aber erkrankte erst am 1. IX. die 13jährige Margarate O., der in der Familie O.

bald weitere vier Typhuserkrankungen folgten. Die Lücke zwischen der Erkrankung der Klara Sch. am 10. VI. und der der Margarete O. am 1. IX. war nicht befriedigend auszufüllen, wenn man nicht annehmen wollte, daß Margarete O. Ende Juni eine leichte, übersehene Erkrankung gehabt hatte, der am 1. IX. ein Rezidiv folgte. Bei der Häufigkeit der Typhusrezidive muß bei Nachforschungen nach der Art der Weiterverbreitung einer Typhusepidemie mit ihnen stark gerechnet werden. In dem vorliegenden Falle begnügte man sich mit der Annahme, daß von der Bacillenträgerin Hulda L., mit der die Familie O. in nahem Verkehr stand, eine neue Infektion ausgegangen sei. Im ganzen umfaßte die Typhusepidemie in der Stadt G. 23 Erkrankungen mit 3 Todesfällen.

In dem Dorfe Gr., Kreis Weißensee, erkrankten im Jahre 1921 43 Personen, 1922 19 und 1923 13 an Typhus. Im Jahre 1923 wurde in Gr. aus Anlaß gehäufter Typhuserkrankungen in dem nahen Niederto. unter der Verwandtschaft der 30jährigen Frau Alma Kl. diese als Bacillenträgerin entdeckt. Sie wohnte in Gr. in dem Hause Am Kittel Nr. 32 und konnte nachträglich für die im Jahre 1922 in den benachbarten Häusern Am Kittel Nr. 81, 83 und 78 vorgekommenen Typhuserkrankungen als Infektionsquelle in Anspruch genommen werden. Sie kam wahrscheinlich nicht als die einzige Infektionsquelle für die früheren Typhuserkrankungen in Gr. in Betracht, aber die zweite, der Bacillenträgerschaft verdächtige Frau verweigerte die Untersuchungsproben, und deren zwangsweise Beschaffung war trotz aller Bemühungen bei den Behörden nicht durchzusetzen.

Die Feststellung der Frau Alma Kl. in Gr. als Bacillenträgerin durch die Untersuchungsanstalt in Erfurt im August 1923 bot insofern ein besonderes Interesse, als vorher, im April 1923, durch die Untersuchungsanstalt in Halle a. S. ihre Schwiegermutter, die 49jährige Frau Lina Kr., verwitwete Kl., in L., Kreis Merseburg, aus Anlaß der Typhuserkrankung ihrer 21jährigen Tochter als Bacillenträgerin und wahrscheinliche Urheberin der Typhusepidemie in L. 1922/23 mit 55 Erkrankungen und 5 Todesfällen festgestellt worden war. Es war anzunehmen, daß Frau Lina Kr., verwitwete Kl., im Jahre 1921 ihre Schwiegertochter Alma Kl. gelegentlich eines Besuchs infiziert hatte. In L. wohnte die Bacillenträgerin Frau Lina Kr. Bismarckstr. 15, in der Nähe eines Brunnens, der inmitten der ersten Typhusfälle lag und zunächst als Ursache angeschuldigt worden war, dessen Wasser jedoch bei der bakteriologischen Untersuchung ein negatives Ergebnis hatte. Mit der Bacillenträgerin Frau Kr. teilte sich wahrscheinlich in die Urheberschaft der Epidemie in L. ein Kabelleger Hans Sch., der nach einer viermonatigen Typhuserkrankung in Wittenberg Ende Oktober 1922 nach L. in das Haus Moltkestraße 5 gezogen war. Hier erkrankten Mitte November 1922 2 Frauen unter schweren Typhuserscheinungen mit mehrwöchigem Krankenlager und nachfolgendem starken Haarausfall, sie wurden aber als Typhusfälle nicht anerkannt, „weil am 27. IV. 1923 die Widal-Reaktion negativ ausfiel". Da in L. die zahlreichen Erkrankungen im Laufe des Dezember statt sofort, erst am 30. XII. mit einem Male gemeldet wurden und die dann einsetzenden Ermittelungen noch weitere Typhuserkrankungen zutage förderten, so konnte leicht der Eindruck einer Explosionsepidemie entstehen. Zur Sicherung der Diagnose war jedoch spontan von den sämtlichen zahlreichen Typhuserkrankungen nur eine einzige Blutprobe eingesandt worden, so daß die etwa vorangegangenen leichten und atypischen Typhuserkrankungen als solche unbekannt geblieben sein konnten und die vollständige Aufklärung der Epidemie wegen des fehlenden Nachweises der Kontaktketten nicht zu ermöglichen war.

Bei den zu spät gemeldeten und zuerst als Explosions- und Wasserleitungsepidemie gedeuteten 90 Typhuserkrankungen in Schw., Kreis

Rudolstadt, im Jahre 1921 konnte die Weiterverbreitung durch Kontakt gleichfalls nicht bis zum Ausgangspunkt verfolgt werden. Es wurden zwar bei den Umgebungsuntersuchungen zwei Bacillenträgerinnen gefunden, die aber als Ursache der Epidemie nicht in Frage kamen. Bei solchen ergebnislosen Nachforschungen ist in Betracht zu ziehen, daß die Bacillenträger mitunter wochenlange Intermissionen in der Ausscheidung von Typhusbacillen zeigen und deswegen den sorgfältigsten Nachforschungen entgehen können. So gelang bei einer Epidemie von 12 Typhuserkrankungen in J., Landkreis Eisenach, die im Mai 1923 unter Kindern begann, die Entdeckung der Bacillenträgerin nicht, obwohl eine Frau Anna R., die im Alter von 14 Jahren Typhus gehabt hatte und an Gallensteinen litt, durch mehrere Nebenumstände in höchstem Grade verdächtig war, Bacillenträgerin zu sein.

Ebensowenig konnte in Gü., einem Dorfe von etwa 1000 Einwohnern im Kreise Weißensee, wo seit dem Juli 1921 109 Personen an Typhus erkrankt waren, der Gang der Epidemie einwandfrei klargelegt werden. Die Anschuldigung der Helbe, eines ungewöhnlich stark verschmutzten, trägen Baches, dessen Wasser wohl zu gröberen Reinigungsarbeiten, aber sicher nicht zum Genuß dient, erschien haltlos, weil die Epidemie sich auf dem Wege des Kontakts weiterverbreitet hatte. Es gelang zwar die Feststellung einer Bacillenträgerin, der 65jährigen Frau Auguste H., deren 10jähriges Enkelkind zu den ersten Typhuskranken gehört haben sollte, aber die Fäden waren nicht mehr vollständig zu entwirren, zumal die Epidemie im Beginn der Betätigung der Organisation der Typhusbekämpfung auftrat, als Medizinalbeamte und Untersuchungsanstalten sich noch nicht miteinander eingearbeitet hatten.

In Erfurt wurde im Jahre 1922 eine Typhusepidemie von 39 Erkrankungen mit 5 Todesfällen auf einen in gutem Ruf stehenden Fleischerladen bezogen, in welchem die Ehefrau des Fleischers Fr. das Ladengeschäft versah und dabei in dem unmittelbar an den Laden stoßenden Raume ihr 5jähriges typhuskrankes Kind gepflegt hatte. Die erste Kenntnis von dieser Epidemie erhielt die Behörde in Erfurt durch die Untersuchungsanstalt in Gera, welche mitteilte, daß im Gefängnis zu Gera ein Erfurter an Typhus erkrankt sei. Bei den hierauf angestellten Ermittelungen wurde erst das Kind des Fleischers Fr. als typhuskrank festgestellt. Drei nacheinander das Kind behandelnde Ärzte hatten keinen Verdacht auf Typhus geschöpft. Als Infektionsquelle für die Erkrankung des Kindes Fr. war dessen Großmutter, die, ohne krank zu sein, Typhusbacillen ausschied, stark verdächtig, jedoch fand der Verdacht auf Bacillenträgerschaft noch keine endgültige bakteriologische Bestätigung. An diese Erfurter Epidemie schloß sich an in ursächlichem Zusammenhange eine Kontaktepidemie von 20 Typhuserkrankungen mit 3 Todesfällen in Sal., einem Dorfe von etwa 200 Einwohnern, im Landkreise Erfurt.

In der Stadt Weißenfels wurde im Jahre 1923 eine Kontaktepidemie von 40 Erkrankungen mit großer Wahrscheinlichkeit zwei Bacillenträgern zur Last gelegt, jedoch war bei Auflösung des Reichskommissariats die einwandfreie Feststellung der Bacillenträger als solcher durch wiederholte positive Befunde noch nicht abgeschlossen.

Der gleiche Fall lag vor in zwei Vororten von Jena, in Gö. mit 15 Typhuserkrankungen und in B. mit 32 Erkrankungen. Hier hatten die Ermittelungen immer wieder auf eine Verkaufsstelle von Nahrungsmitteln in der Nähe des Bahnhofes Gö. hingewiesen, aber die ausgedehnten Untersuchungen, die zur Entdeckung des wahrscheinlich vorhandenen Bacillenträgers führen sollten, wurden durch die Auflösung der Typhusbekämpfung abgebrochen.

Auch in R., Landkreis Jena, konnten aussichtsreiche Untersuchungen wegen der Einstellung der planmäßigen Typhusbekämpfung nicht zu Ende geführt werden. Hier waren in einer Erziehungsanstalt für etwa 80 zurückgebliebene Kinder seit Anfang Oktober 1923 15 Zöglinge an Typhus erkrankt, von welchen 2 starben. Die Erziehungsanstalt liegt in der Nähe der Landesheilanstalt, etwa 100 m von einem Hause für unsaubere Geisteskranke entfernt. Aus diesem Hause wird die von den Geisteskranken beschmutzte Holzwolle in einem im Freien, 160 m hinter der Erziehungsanstalt stehenden Ofen verbrannt, in den auch Abfallstoffe von der Erziehungsanstalt gelangen. Die Zöglinge der Erziehungsanstalt hatten oft Gelegenheit, in die Nähe des Ofens zu kommen und dabei mit der von den Geisteskranken beschmutzten Holzwolle zu spielen. Unter den Geisteskranken wurde aber ein Bacillenträger vermutet, weil im Oktober auch ein Pfleger, der die beschmutzte Holzwolle fortzuschaffen hatte, an Typhus erkrankte, ohne daß eine sonstige Infektionsquelle zu ermitteln gewesen wäre. In der Erziehungsanstalt in R. aber konnten die Typhuserkrankungen zu Anfang Oktober nicht die ersten gewesen sein, denn 10 Zöglinge, die von R. Mitte September nach der Landespflegeanstalt in G. überführt wurden, verursachten *hier* eine Typhusepidemie, in deren Verlauf 39 Anstaltsinsassen erkrankten, von denen 4 starben.

Milchinfektionen.

Mitunter führte die bezogene Milch unmittelbar zu der Infektionsquelle. In Halle a. S. hatten im Jahre 1921 zwei Typhuskranke öfters Ziegenmilch roh getrunken. Die Ziegenmilch hatte eine in der Nähe wohnende Besitzerin einer Ziege, die 65jährige Frau Lina Fr., geliefert, welche als Bacillenträgerin festgestellt wurde.

Im Jahre 1921 erkrankten in Halle a. S. in der ersten Hälfte des September 32 Personen an Typhus, die sämtlich von den Milchwagen Nr. 7 und Nr. 9 der Halleschen Molkerei mit Milch versorgt worden waren. Die Hallesche Molkerei war lediglich eine Milchvertriebsstelle der angeschlossenen landwirtschaftlichen Betriebe in der Umgegend von Halle. Es stellte sich heraus, daß die Milchwagen Nr. 7 und Nr. 9 mit Milch von dem Gute B., Kreis Merseburg, gefüllt wurden und daß in B. die abgegebene Milch seit einiger Zeit nicht mehr sterilisiert worden war. Es wurde ferner ermittelt, daß von dem Gute B. der 20jährige Schweizer Josef St., der am 15. VIII. zugezogen und am 21. VIII. erkrankt war, am 7. IX. als typhuskrank in die Medizinische Klinik nach Halle geschafft worden war, und daß auch in B. selbst und der nächsten Umgegend im September 13 Personen, welche rohe Milch vom Gute getrunken hatten, an Typhus erkrankt waren. Der Schweizer Josef St. war von Neufl., einem Gute im Kreise Naumburg, zugezogen, wo unter den tschechoslowakischen Arbeitern und den einheimischen Kindern eine als Grippe behandelte Typhusepidemie geherrscht hatte, deren Ausläufer mit 8 Erkrankungen erst Ende August zur Kenntnis kam, obwohl die fremden Arbeiter bereits am 18. V. eingetroffen waren. Josef St. hatte mit den tschechoslowakischen Mädchen viel verkehrt. An die 32 durch Milch verursachten Typhusinfektionen in Halle schlossen sich noch 18 Kontaktinfektionen an.

Absonderung in Krankenhäusern.

Von den im Jahre 1922 festgestellten 1096 Typhuserkrankungen des mitteldeutschen Bekämpfungsgebiets verliefen 545 = 50% in Gruppen von 8 oder mehr Erkrankungen in 26 Gemeinden. Hieraus erhellt ohne weiteres die Wichtigkeit der Absonderung der Typhuskranken in Krankenhäusern. Die Absonderung im eigenen Haushalt ist auch unter der Voraussetzung der besten Absichten fast durchweg eine Selbsttäuschung, der von den Medizinalbeamten nicht immer mit der nötigen Energie entgegengetreten wird. Es muß zugegeben werden, daß die Absonderung bereits in Genesung befindlicher oder sehr leicht Typhuskranker praktisch nicht unerheblichen Schwierigkeiten begegnet, aber solche Typhuskranken und Rekonvaleszenten scheiden Typhusbacillen aus und sind wegen ihrer Beweglichkeit ganz besonders geeignet, den Typhus weiterzuverbreiten. Die Verhütung der Weiterverbreitung des Typhus ist die vornehmste Aufgabe und Pflicht des Medizinalbeamten, hinter welche klinische Betrachtungen und Rücksichtnahmen auf das Behagen des Einzelnen gegenüber dem Gesamtwohl zurücktreten müssen. Der Widerstand gegen die Überführung in ein Krankenhaus beruhte wesentlich auf der Scheu vor den Kosten und war daher geringer bei den mit ihrer Familie versicherten Arbeitern als bei den Landleuten und dem Mittelstande. Wenn der Typhus mit Erfolg bekämpft werden soll, so müssen die Kosten der Absonderung im Krankenhause nicht nur bei Armen aus öffentlichen Mitteln bestritten werden, sondern ohne ängstliche Prüfung der Leistungsfähigkeit auch bei Angehörigen des Mittelstandes, die sich zwar noch mit einem gewissen Anstand durchs Leben schlagen, aber ungewöhnlichen Anforderungen nicht mehr gewachsen sind.

Im Jahre 1921 wurden von den 1221 Typhuskranken des mitteldeutschen Bekämpfungsgebietes in einem Krankenhause abgesondert 700 = 57,3%, während von den 1096 Typhuskranken des Jahres 1922 639 = 58,3% in ein Krankenhaus kamen. Im Jahre 1923 war bis zum 30. November die Art der gesetzlich vorgeschriebenen Absonderung der Typhuskranken bei 1002 Fällen bekannt, von denen 673 = 67,2% abgesondert worden waren, so daß ein Fortschritt unverkennbar war. Im preußischen Anteil des Bekämpfungsgebietes wurden im Jahre 1921 von den 727 Typhuskranken 411 = 56,5 in ein Krankenhaus überführt, während es in Thüringen bei 289 von 494 = 58,5% geschah. Dieses nahezu gleiche Verhältnis verschob sich im Jahre 1922 zu ungunsten Thüringens insofern, als von 448 Typhuskranken nur noch 192 = 42,9% in Krankenhäusern abgesondert wurden, während im preußischen Anteil des Bekämpfungsgebietes von 648 Typhuskranken 447 = 69% Krankenhäusern zugeführt wurden. Dieser Rückgang in Thüringen dürfte kaum mit der Erhöhung der Krankenhauskosten, die in Preußen gleichfalls

stattgefunden hatte, zu erklären sein, als vielmehr mit der größeren Nachgiebigkeit der Behörden, namentlich der Medizinalbeamten, in Thüringen, gegenüber dem Widerstand der Angehörigen. Im Jahre 1923 wurden, soweit bekannt geworden ist, im preußischen Anteil 433 Typhuskranke = 70,1% und im Lande Thüringen 240 Typhuskranke = 62,5% in einem Krankenhause abgesondert. Im Bekämpfungsgebiete im Südwesten des Reiches betrug im Durchschnitt der Jahre 1912 bis 1918 die Anzahl der in Krankenhäusern abgesonderten Typhuskranken 84,8%, war demnach erheblich höher als in Mitteldeutschland.

Bacillenträger.

Seitdem es nach Aufdeckung der Typhusherde in den Bacillenträgern feststeht, daß jede Typhuserkrankung letzten Endes einen Bacillenträger als Urheber haben muß und folgerichtig jede Ermittelung, die diesen Bacillenträger nicht gefunden hat, unbefriedigend abgeschlossen ist, gehört die Beschäftigung mit den Bacillenträgern, ihre Aufspürung und Unschädlichmachung zu den allerwichtigsten Aufgaben einer planmäßigen Typhusbekämpfung. Es gilt, einen möglichst großen Bestand von Bacillenträgern nach einheitlichen Grundsätzen zu sammeln und gleichzeitig zu versuchen, den Circulus vitiosus „je mehr Bacillenträger, je mehr Typhuskranke“ und „je mehr Typhuskranke, je mehr Bacillenträger“ zu durchbrechen. Es ist in hohem Grade zu bedauern, daß gerade diese Aufgabe durch die Auflösung der Organisation der planmäßigen Typhusbekämpfung beiseite geschoben worden ist und von anderen Stellen kaum in der früheren Weise wieder wird in Angriff genommen werden können.

Wenn als stetes Ziel die Auffindung des schuldigen Bacillenträgers im Auge zu behalten ist, so darf das natürlich nicht dazu führen, statt der früheren willkürlichen Anschuldigung eines Brunnens oder einer Wasserleitung nunmehr, wie es mehrfach geschehen ist, „einen unbekannten Bacillenträger“ als Infektionsquelle anzugeben und damit ein nichtssagendes Mysterium durch ein anderes zu ersetzen. In dem mitteldeutschen Bekämpfungsgebiet wurden Bacillenträger als solche erst nach Eingang einer besonderen ausführlichen Nachweisung anerkannt und gezählt. Diese Nachweisung enthielt mit möglichster Genauigkeit alle Personalangaben, die früheren Wohnorte, Zeit und Ort der früheren Typhuserkrankungen, Wohnungsverhältnisse, Namen der Familienmitglieder und der Mitbewohner, die Untersuchungsergebnisse und die Personalien der von dem Bacillenträger vor und nach seiner Entdeckung infizierten Personen sowie die von diesen ausgegangenen Infektionen. Diese Übersicht über alle wissenswerten Verhältnisse des Bacillenträgers wurde erst auf Grund eines nach Ablauf von mindestens 26 Wochen nach Beginn der Typhuserkrankung

erhobenen zweimaligen positiven bakteriologischen Befundes ausgestellt und tunlichst auf dem laufenden erhalten. Bis zur 26. Woche nach der Typhuserkrankung kommt es noch häufig vor, daß Bacillenspätausscheider auch ohne alle therapeutischen Versuche von ihren Bacillen befreit werden. In diesem Falle würden die Spätausscheider zu Unrecht als Bacillenträger (die Bezeichnung hat sich nun einmal eingebürgert) geführt werden und alle Nöte eines solchen ertragen müssen, wie es sich in härtester Weise im letzten Kriege bei der im Südwesten des Reiches militärischerseits angeordneten Sperre der Bacillenträger zeigte. Die Nachweisungen drückten den Angaben über die von den Bacillenträgern ausgegangenen Infektionen den Stempel absoluter Zuverlässigkeit auf und zwangen dazu, die mitunter willkürlichen und maßlosen Schätzungen in dieser Hinsicht sorgfältig zu prüfen.

Von den 1221 Typhuskranken des Jahres 1921 im mitteldeutschen Bekämpfungsgebiet blieben 21 Bacillenträger, und zwar von den 727 Typhuskranken des preußischen Anteils 9, von den 494 Typhuskranken Thüringens 12. Von den 1096 Typhuskranken des Jahres 1922 blieben 8 Bacillenträger, und zwar je 4 in Thüringen und im preußischen Anteil. Das Jahr 1923 kann leider wegen der plötzlichen Unterbrechung der Ermittelungsarbeit nicht herangezogen werden. Bis zum 30. November 1923 wurde im preußischen Anteil und in Thüringen nur je eine Person ermittelt, deren Typhuserkrankung in dauernde Bacillenträgerschaft überging. In den beiden Jahren 1921 und 1922 entwickelten sich demnach aus 2301 Typhuskranken 29 = 1,25 Bacillenträger. In dem Bekämpfungsgebiet im Südwesten des Reiches wurden von den in den Jahren 1912 bis 1. Juli 1919 festgestellten 8391 Typhuskranken 73 = 0,87 wirkliche Bacillenträger. *Mit 1% dürfte die Anzahl der zu Dauerausscheidern sich entwickelnden Typhuskranken richtig angenommen sein.* Schätzungen wie 3% oder 5% sind sicher zu hoch, während die Angabe *Fornets* mit 1,8% den tatsächlichen Verhältnissen am nächsten kommt. Über die Sterblichkeit der Bacillenträger liegen noch nicht genügende Zahlen vor, so daß ein Urteil darüber, inwieweit der jährliche Zuwachs an Bacillenträgern durch den Tod ausgeglichen wird, noch nicht möglich ist. Der Kampf gegen die Typhusbacillenträger und die Schädigungen, die von ihnen aus dem Volkskörper erwachsen, ist hiernach keineswegs aussichtslos, und mit dem letzten Bacillenträger wird der Typhus, diese Geißel der Menschheit, ausgerottet sein.

Bis zum 30. November 1923 waren im mitteldeutschen Bekämpfungsgebiet insgesamt 115 Typhusbacillenträger festgestellt worden, von denen im Laufe des Jahres 1923 eine Bacillenträgerin starb und eine andere durch operative Entfernung der Gallenblase anscheinend dauernd geheilt wurde. Zwei Bacillenträger verzogen aus dem Bekämpfungsgebiet, so daß am 30. November 1923 noch 111 Bacillenträger unter der

Beobachtung der Untersuchungsanstalten standen, von denen 19 männlichen und 92 weiblichen Geschlechts waren. Das Verhältnis der männlichen Bacillenträger zu den weiblichen war mit 17% zu 83% nahezu gleich den früheren Feststellungen im Südwesten des Reiches. Außerdem waren über 53 wahrscheinliche Bacillenträger die Untersuchungen noch im Gange. Von den 111 Bacillenträgern entfielen auf den preußischen Anteil des mitteldeutschen Bekämpfungsgebietes 57 und auf Thüringen 54; vor dem Einsetzen der planmäßigen Typhusbekämpfung waren davon nur 12 bekannt, und zwar 9 in Thüringen und 3 im preußischen Anteil. Mithin hatte die Organisation der planmäßigen Typhusbekämpfung in der kurzen Zeit ihres Bestehens in 99 Bacillenträgern ebenso viele Typhusherde aufgedeckt. Zu den Typhusbacillenträgern wurden Paratyphusbacillenträger nicht hinzugerechnet.

Paratyphus.

Im Jahre 1922 gelangten 101 Erkrankungen an Paratyphus B mit 3 Todesfällen aus dem mitteldeutschen Bekämpfungsgebiet zur amtlichen Kenntnis, von denen nur 32 polizeilich gemeldet wurden. In Eilenburg, Kreis Delitzsch, war eine Paratyphusepidemie von 67 Erkrankungen durch den Genuß von Hackfleisch von drei notgeschlachteten Pferden entstanden. In dem Hackfleisch sowohl wie in dem Stuhl von 31 erkrankten Personen konnten Paratyphus-B-Bacillen nachgewiesen werden. — Im Bekämpfungsgebiet wurden zwei weibliche Paratyphus-B-Bacillenträgerinnen festgestellt, von denen eine, ein 25jähriges Mädchen, Pflegerin in der Heil- und Pflegeanstalt in H. war und dort eine andere Pflegerin mit Paratyphus infiziert hatte. — Im Jahre 1923 gelangten bis zum 30. November 223 Erkrankungen mit 4 Todesfällen an Paratyphus B zur amtlichen Kenntnis, von denen nur 60 polizeilich gemeldet wurden.

Ruhr.

Die Ruhr trat wie immer überraschend massenhaft auf und verschwand ebenso plötzlich bei Eintritt kalter Witterung. Ihre bakteriologische Feststellung hatte vorläufig nur einen beschränkten praktischen Nutzen, denn die Ruhr hatte gewöhnlich bereits weit um sich gegriffen, ehe ein positives Untersuchungsergebnis vorlag. Die im Jahre 1921 aus dem mitteldeutschen Bekämpfungsgebiet bekannt gewordenen 701 Ruhrerkrankungen entsprachen wahrscheinlich nicht entfernt den tatsächlichen Verhältnissen, weil von ihnen auf *Tiefenort*, Kreis *Dermbach*, allein 362 Erkrankungen mit 32 Todesfällen entfielen. Im Jahre 1922 wurden aus dem ganzen Bekämpfungsgebiet nur 111 Ruhrerkrankungen mit 12 Todesfällen bekannt, von denen nur 46 polizeilich gemeldet waren. Die bakteriologischen Untersuchungen ergaben nur bei

3 Erkrankungen Shigaruhr. Im Jahre 1923 gelangten bis zum 30. November 184 Ruhrerkrankungen mit 23 Todesfällen zur amtlichen Kenntnis, von denen 101 Erkrankungen polizeilich gemeldet waren. Nur 2 Erkrankungen wurden als Shigaruhr festgestellt.

Zusammenfassung.

Die in Mitteldeutschland auf Veranlassung des Reiches durchgeführte verstärkte Typhus- und Ruhrbekämpfung hat trotz ihres nur $2^1/_2$jährigen Bestehens in gleicher Weise wie die frühere Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches zu folgenden Ergebnissen geführt:

Die Typhusmorbiditätsziffer, welche im Bekämpfungsgebiete in Mitteldeutschland, auf 10 000 Einwohner berechnet, im Jahre 1921 5,3 betragen hatte, sank im Jahre 1922 auf 3,5 und 1923 auf 3,8.

Die eigentlichen Typhusherde sind die gesund erscheinenden Dauerausscheider von Typhusbacillen = Bacillenträger.

Für die Weiterverbreitung des Typhus kommen wesentlich die leichten und die atypischen Typhuserkrankungen namentlich von Kindern in Betracht.

Die leichten und die atypischen Fälle bilden die überwiegende Mehrheit der Typhuserkrankungen, können aber mittels der gesetzlichen Anzeigepflicht nur zum kleinsten Teile erfaßt werden und müssen daher besonders aufgesucht werden. Hierzu sowie zu der gleichzeitigen Aufspürung der Bacillenträger sind Untersuchungen erforderlich, die meistens monatelang systematisch fortgeführt werden müssen.

Von den Typhuskranken bleiben 1% dauernd Bacillenträger.

Am 30. November 1923 standen im Bekämpfungsgebiete 111 Bacillenträger unter der Beobachtung der Untersuchungsanstalten; außerdem waren Untersuchungen über 53 wahrscheinliche Bacillenträger im Gange. Die Anzahl der von den Bacillenträgern ausgegangenen Infektionen betrug im Jahre 1922 139, im Jahre 1923 94.

Es ist beklagenswert, daß infolge der Not der Zeiten diese vorbildliche systematische Typhusbekämpfung in Mitteldeutschland ein frühes Ende finden mußte. Mögen bald wieder günstige Verhältnisse einkehren, die es ermöglichen, den verstärkten Kampf gegen diese verderbliche Seuche von neuem aufzunehmen.

(Aus den Akten der Medizinalabteilung des Preußischen Ministeriums für Volkswohlfahrt.)

Über Fleischvergiftungen.

Von
Professor Dr. **Otto Lentz,**
Geh. Obermedizinalrat.

Der sorgfältigen Überwachung des Nahrungsmittelverkehrs und insbesondere der guten Durchführung der Fleischbeschau war es zu verdanken, daß in Deutschland vor dem Weltkriege, wie *Uhlenhuth* und *Hübener*[1]) ganz mit Recht hervorheben, trotz des großen Fleischverbrauchs die Zahl der Fleischvergiftungen eine äußerst geringe blieb. Dieser Zustand änderte sich auch während der ersten beiden Kriegsjahre nicht, im Gegenteil, die Herabsetzung des Fleischgenusses, die bald nach dem Ausbruch des Krieges einsetzte, führte zu einer erheblichen Absenkung der Fleischvergiftungen in den Jahren 1914 und 1915. Erst im Jahre 1916 stieg, trotzdem der Fleischgenuß sicher keine Zunahme, eher wohl eine weitere Abnahme erfahren hatte, die Zahl der Fleischvergiftungen wieder an und hielt sich bis zum Ende des Krieges auf einer Höhe, die derjenigen der letzten Vorkriegsjahre ungefähr entsprach. Vom Jahre 1920 ab mehrten sich jedoch die Fleischvergiftungen trotz der immer schlechter werdenden Versorgung der Bevölkerung mit Fleisch in zunehmendem Maße und erreichten in den beiden Inflationsjahren 1922 und 1923 eine besorgniserregende Höhe. Tab. I zeigt diese Verhältnisse für Preußen nach den polizeilichen Meldungen in den Jahren 1907 bis Ende April 1924.

Tabelle I.

Die eingeklammerten Zahlen bedeuten die Todesfälle.

1907	191 (5)	1914	244 (18)	1921	1509 (49)
1908	375 (37)	1915	142 (25)	1922	2793 (50)
1909	241 (22)	1916	786 (54)	1923	2712 (61)
1910	313 (65)	1917	1021 (63)	[I.—IV.	583 (16)]
1911	457 (20)	1918	695 (67)	1924 I.—IV.	99 (12)
1912	920 (9)	1919	733 (75)		
1913	792 (28)	1920	1459 (40)		

Erst seitdem im November 1923 unsere Valuta stabilisiert und dadurch eine reichliche Einfuhr einwandfreien amerikanischen Gefrier-

[1]) *Uhlenhuth* und *Hübener*, Infektiöse Darmbakterien der Paratyphus- und Gärtnergruppe einschl. Immunität, Kolle-Wassermann. 2. Aufl. Bd. III.

fleisches ermöglicht wurde, macht sich anscheinend eine Abnahme der Fleischvergiftungen bemerkbar. Die Zeit ist allerdings noch zu kurz, um heute schon sichere Schlüsse ziehen zu können, auch haben wir die heiße Zeit des Jahres, in der erfahrungsgemäß die Fleischvergiftungen häufiger werden, noch vor uns.

Bemerkenswert ist, daß trotz des gewaltigen Ansteigens der Erkrankungen an Fleischvergiftung die Zahl der Todesfälle nicht zugenommen hat. Es ist dies nicht etwa eine Folge lückenhafter polizeilicher Meldungen, denn gerade die Sterbeziffern sind bis Ende 1923 auf Grund der beim statistischen Landesamt einlaufenden standesamtlichen Meldungen berichtigt worden und dürfen deshalb als zuverlässig angesprochen werden. Ich komme auf den Grund dieser immerhin auffallenden Erscheinung noch zurück.

Da die Fleischvergiftungen nach dem preußischen Seuchengesetz vom 28. August 1905 anzeigepflichtig sind und die Kreisärzte verpflichtet sind, bei jedem gehäuften Auftreten von Fleischvergiftungen über den Regierungspräsidenten an den Herrn Minister zu berichten, so ist in den Akten der Medizinalabteilung des preußischen Ministeriums für Volkswohlfahrt ein recht reichhaltiges und interessantes Material gesammelt, das zwar nicht lückenlos jeden einzelnen Fall behandelt[1]), aber doch geeignet ist, ein recht anschauliches Bild über die Ursachen, den Verlauf und die Bekämpfung der Fleischvergiftungen zu geben.

Tab. II gibt einen zahlenmäßigen Überblick über die in den Akten enthaltenen Berichte. Die verhältnismäßig geringe Zahl der hier vermerkten Todesfälle erklärt sich daraus, daß die kreisärztlichen Berichte sofort nach Anstellung der Ermittelungen aufgesetzt werden; die noch später eintretenden Todesfälle konnten daher in den Berichten nicht erwähnt werden, erscheinen aber in den polizeilichen und standesamtlichen Meldungen.

Tabelle II.

Es wurde berichtet:

im Jahre	über ? Epidemien	mit ? Erkrankungen	mit ? Todesfällen	im Jahre	über ? Epidemien	mit ? Erkrankungen	mit ? Todesfällen
1907	10	294	1	1917	8	1119	19
1908	5	283	3	1918	2	433	20
1909	4	111	3	1919	8	530	9
1910	6	395	2	1920	18	1016	12
1911	4	156	2	1921	34	1934	17
1912	8	667	6	1922	55	2633	18
1913	8	928	3	1923	36	2095	8
1914	5	269	6	[I.—IV.	7	461	7]
1915	—	—	—	1924			
1916	7	906	1	I.—IV.	7	52	4

[1]) In den Jahren 1914 und 1915 ist die Berichterstattung erklärlicherweise lückenhaft; 1915 ist kein einziger Bericht über Fleischvergiftungen eingegangen; allerdings sind auch in diesem Jahre überhaupt nur wenige Fälle vorgekommen.

In der Tab. III habe ich die Berichte nach der die Fleischvergiftungen auslösenden Ursache und den dabei beteiligten Nahrungsmitteln zusammengestellt. Die Ziffern vor der Bezeichnung des Nahrungsmittels sind die fortlaufende Numerierung innerhalb des betreffenden Jahres, die Ziffern hinter der Bezeichnung des Nahrungsmittels geben die Zahl der bei den einzelnen Epidemien festgestellten Erkrankungen (bzw. Todesfälle) an. In den Spalten „Paratyphus B", „Enteritis Gärtner" und „Proteus" bedeutet die Bezeichnung Pferd, Rind, Schwein, Kalb, daß lediglich das Fleisch der genannten Tierart, das entweder allein oder in Gemengen mit anderen Fleischsorten als Hackfleisch oder in Würsten genossen worden war, als Träger der krankmachenden Bakterien in Betracht kommt, während die Bezeichnung „Rind und Schwein" besagt, daß die Fleischvergiftung durch Gemenge von Rind- und Schweinefleisch, Hackfleisch oder Wurst, hervorgerufen wurden, ohne daß mit Bestimmtheit die eine oder die andere Fleischsorte als Träger der Krankheitskeime angesprochen werden konnte. In entsprechender Weise besagen diese Bezeichnungen in der Spalte 7, daß die Erkrankungen nach dem Genuß von Fleisch der betreffenden Tierart aufgetreten sind.

Aus der großen Zahl der in den Akten zusammengetragenen Epidemien hebt sich eine kleine Gruppe von Fleischvergiftungen ohne weiteres durch 2 Momente heraus, erstens durch die charakteristischen klinischen Erscheinungen, unter denen schwere Bulbärsymptome und eine langwierige Rekonvaleszenz im Vordergrunde stehen, und zweitens die hohe Zahl von Todesfällen bei gewöhnlich geringer Zahl von Erkrankungen. Es sind dies die Fälle von Botulismus. Gegenüber der hohen Sterblichkeit in dieser Gruppe treten die Todesfälle in den anderen Gruppen so sehr zurück, daß sich die auffallend geringen Schwankungen in den Zahlen der Todesfälle an Fleischvergiftung (s. Tab. I u. II) lediglich daraus erklären, daß die Zahl der Erkrankungen an Botulismus in den verschiedenen Jahren nur ganz geringe Schwankungen gezeigt und besonders an der Steigerung der Fleischvergiftungen in der Nachkriegszeit und vornehmlich in den beiden Inflationsjahren nicht merklich teilgenommen hat.

Unter den klinischen Symptomen werden außer den Allgemeinsymptomen, wie Übelkeit, Erbrechen, mäßigem Fieber und Mattigkeit, stets die schweren nervösen Störungen, vorzugsweise in den Gebieten der Hirnnerven hervorgehoben. So werden regelmäßig Trockenheit im Mund und Schlund, Heiserkeit, Schluckbeschwerden, bisweilen scharlachartige Rötung des Gaumens, ferner Lähmungen der äußeren und inneren Augenmuskeln, wie Lähmung des Abducens sowie der übrigen Bewegungsmuskeln des Augapfels und des Levator palpebrae superioris, welch letztere zu Ptosis führte, Akkommodationslähmung verbunden mit Pupillenstarre und starker Erweiterung der Pupille, bisweilen auch

Fortsetzung des Textes auf S. 330.

Tabelle III. Zusammenstellung

(In die Spalten 3 und 4 sind nur bakteriologisch sicher nachgewiesene Erkran- bakteriologischen Befund vermerkt ist, ist dieser lediglich an Unter-

1.	2.	3.	4.
		Als Krankheitsursache wurde	
Jahr	Botulismus	Paratyphus B (bzw. Enteritis Breslau). (Pa. B)	Enteritis Gärtner (E. G.)
1907	1. *Gebackene Kuheuter.* 4.	2. *Rind.* 6. (Kalb *notgeschlacht.*, im Fleisch Pa. B +) 3.—4. *Rind und Schwein.* 17, 10. (Hackfleisch, in beiden Pa. B +.)	5. *Rind.* 100 (1). (Stier wegen septischer Erkrankung *notgeschlachtet*, in Fleisch und Milz E. G.+ *). 6. *Schwein.* 80. (Schweineleberwurst, in ihr E. G. + **).
1908	1. *Schweineschinken.* 5 (1).	—	2. *Rind.* ? (1). (Bulle wegen Darmerkrankung *notgeschlachtet*, im Fleisch E. G. +.)
1909	—	1. *Pferd.* 51 (3).	—
1910	1. *Fisch in Gelee — Konserven.* 4 (1).	2.—4. *Rind.* 20, 82, 194 (1)*). (2. und 8. *notgeschlachtet*, Nr. 8 nach Kalben, bei 8. und 4. im Fleisch Pa. B +.)	5. *Geräucherte Fische.* 120. (In ihnen E. G. +.)
1911	—	1.—2. *Rind.* 28, 40. (Bei 2. im Fleisch „Pa. B-ähnliche Bakterien" gefunden, aber nicht genauer identifiziert. Pat. nicht bakt. untersucht.)	3. *Schwein.* 8 (2). 4. *Rind und Schwein* *). 85. (Hackfleisch
1912	1. *Schweineschinken.* 7 (8). Im Schinken Bac. Botulinus +	2.—8. *Rind und Schwein.* 40 (2), 98. (Bei 2. Kuh wegen Uterusprolaps und eitriger Euterentzündung *notgeschlachtet.* Bei 8. in Wurst Pa. B +). 4. *Pferd.* 262. (Pferd wegen Kolik *notgeschlachtet*, im Fleisch Pa. B +.)	5. *Rind.* 154 (1). (Stier *notgeschlachtet* in Frikadellen und Bratwurst aus seinem Fleisch E. G. +.)
1913	1. ? (*Schollen?*). 4 (1).	2. *Rind.* 364*). 8. *Schwein.* 64. (Wurst aus Schweinefleisch.) 4. *Pferd.* 892 (2). (Pferd wegen Huferkrankung *notgeschlachtet.* Lunge und Leber untauglich erklärt, Fleisch freigegeben. Im Fleisch Pa. B +.)	5. *Rind.* 27. (Innere Organe verworfen, Fleisch freigegeben, in Wurst aus diesem Fleisch E. G. +.) 6. *Schwein.* 62. (Im Fleisch E. G. +.) 7. *Rind und Schwein.* 8. (Hackfleisch, in ihm E. G. +.)
1914	1. *Roher Schweineschinken.* 3 (8).	2. *Pferd.* 25. (Hackfleisch.)	—
1915	Keine Berichte.	—	—

der Epidemien nach der Krankheitsursache.

kungen aufgenommen. In den Fällen, bei denen nichts über den positiven suchungsmaterial von Kranken oder Verstorbenen erhoben worden.)

5.	6.	7.	8.
festgestellt		Ätiologisch nicht aufgeklärt	Bemerkungen
Proteus	Verschiedenes		
—	—	7. *Schwein.* Mehrere Personen. 8. *Rind und Schwein.* 18. (Hackfleisch). 9. *Holländer Käse.* 9. 10. *Mießmuscheln oder Konservengemüse.* 20.	*) Zu 5. Fleisch freigegeben, trotzdem das Tier hoch gefiebert hatte und Lungen und Leber pathologisch verändert waren. **) Zu 6. In einer Schweineleber ein kleiner Absceß, den der Fleischbeschauer ausschnitt und verbrannte. Fleisch freigegeben.
3. *Rind u. Schwein.* 30. (Pökelfleisch, Wurst, Sülze, Hackfleisch, in den beiden letzteren Proteus + *)	—	4. *Rind.* 51 (1). (Nach Kalben *notgeschlachtet.*) 5. *Schwartemagen.* 6 **).	*) Zu 8. Nach Biewald in verschiedenen Fleischproben Pa. B +. **) Zu 5. Kreisarzt nimmt Konservensalzvergiftung an.
—	—	2. *Rind.* 34. (Frikadellen). 8. *Verschimmelte Wurst.* 17. 4. *Pferd.* 9. (Pferd wegen Beinbruch getötet.)	—
—	—	6. *Rind.* 25. (Kuh nach Entfernung eines toten Kalbes an Rotnetzen erkrankt und *notgeschlachtet.*)	*) Zu 4. Darunter 6 Kontakte.
—	—	—	*) Zu 4. In dem Bestande des Schweinezüchters herrschte Schweinepest.
6. *Schweinesülze.* 25. (In der Sülze Proteus +.)	—	7. *Ätiologisch unklar,* verdorbene Schollen? 51. 8. *Schwein.* 80 *). (Verdorbene Wurst.)	*) Zu 8. Ein Patient, der am 18. und 18. X. von der verdächtigen Wurst gegessen hat, ist beidemal unter den gleichen Erscheinungen erkrankt.
—	—	8. *Pferd.* 7. (Bratklops, Fleisch war verdorben.)	*) Zu 2. Darunter 4 Kontakte.
—	3. *Rindfleisch.* 60*). (In Wurst aus d. Fleisch *Ruhrbacillen* +, bei dem Schlächter Widal Flexner 1 : 400 +.)	4. *Schweineschinken.* 7 (3) **). (Schinken verfärbt, schleimig weich, roch unangenehm.) 5. *Rind und Schwein.* 174. (Hackfleisch schleimig-wässerig, grau verfärbt, darin Fleisch von Kuh, die frisch gekalbt hatte und wegen großen Risses in den Geburtswegen *notgeschlachtet* wurde.)	*) Zu 8. Krankheitserscheinungen: Leibschmerzen, Tenesmus, Brechdurchfall, z. T. hohes Fieber und Delirien. **) Zu 4. Krankheitserscheinungen: Ohnmacht, Gaumensegellähmungen, schneller Verfall, z. T. Tod, bei 2 Pers. Widal Ty. 1 : 200 +.
—	—	—	—

Tabelle III

1.	2.	3.	4.
			Als Krankheitsursache wurden
Jahr	Botulismus	Paratyphus B (bzw. Enteritis Breslau). (Pa. B)	Enteritis Gärtner (E. G.)
1916	—	—	1.—2. *Rind.* 187 (1), 100. (Jg. Bulle wegen Hodenentzündung bzw. bei 2. 3 Rinder wegen a) Tbc., b) Leberabscessen und eitriger Peritonitis, c) traumatischer Perikarditis *notgeschlachtet.* Bei 1. im Klopsfleisch und Bratwurst, bei 2. im Fleisch E. G. + *.) 3.—4. *Rind und Schwein.* 124, 149. (Zu 1. Hackfleisch, in ihm E. G. +; zu 2. Wurst aus Fleischgemisch von vielen Tieren. Nur in Dickdarm unbekannter Herkunft gefüllte Würste verursachten Erkrankungen, sie rochen sauer, in ihnen E. G. +: möglicherweise nur diese Dickdärme infiziert.)
1917	1. *Flundern* 100 (16). (Flundern aus Memel nach Bogutschütz, Kr. Kattowitz, gesandt, hatten dort im Waisenhaus noch 8 Tage gelegen, ehe sie gegessen wurden.)	2. *Rind.* 28. (Hackfleisch von Kuh, die wegen Schwellung eines Hinterbeins *notgeschlachtet* wurde; dieses Bein untauglich erklärt, sonst Fleisch freigegeben; in ihm „unbewegliche Stäbchen, die wie Ruhr wuchsen, aber Traubenzucker vergoren, leider nicht näher untersucht wurden"; wahrscheinlich Pa. B + *.) 3.—4. *Pferd.* 94 (1). 266 (2). (Bei 3. Hackfleisch bakteriologisch nicht untersucht, bei 4. 2jährige Stute wegen Huffehler geschlachtet, im Fleisch Pa. B + **.)	5. *Rind.* 800. (Hackfleisch von *notgeschlachtetem* Kalb, das an Darmentzündung gelitten hatte; trotzdem Fleisch freigegeben, in ihm E. G. +.) 6. *Rind und Schwein.* 10. (Leberwurst, im rohen Ausgangsmaterial E. G. +.)
1918	1. *Geräuchertes Schweinefleisch.* 7 (2). (Fleisch roch faulig und war um die Knochen herum schmierig.)	—	2. *Pferd.* 426 (18) *). (Hackfleisch von 2 Pferden, die wegen Kolik bzw. Altersschwäche *notgeschlachtet* waren und erst nach einigen Tagen ausgeschlachtet wurden. Im Hackfleisch E. G. +.)
1919	1. *Preßwurst.* 2 (1). 2. *Eingeweckte Blutwurst.* 5. 3. *Büchsenfleisch.* 8.	4.—5. *Pferd.* 43, 290 (2). (Bei 4. Hackfleisch von 4 *notgeschlachteten* Pferden, bei 5. Pferde ausgeschlachtet von Graudenz nach Duisburg gesandt. In beiden Fällen im Fleisch Pa. B +.) 6. *Geräucherte Makrelen.* 152 (4). (Im Fleisch der Fische Enteritis Breslau + *).	—
1920	1. *Geräuchertes Schweinefleisch.* 2 (1). 2. ? 8 (3). 3. *Eingesalzene Schellfische.* 3 (3).*) 4. *Eingesalzener Hecht.* 5. 5. *Heringssalat.* 5 (3).	6.—8. *Rind.* 43, 84, 10. (Bei 6. und 7. Kuh nach Kalben an Gebärmutterentzündung erkrankt und *notgeschlachtet* **), bei 8. Rauchfleisch, im Fleisch bei allen dreien Pa. B +.) 9.—10. *Rind und Schwein.* 40, 52. (Bei 9. Klopsfleisch; bei 10. Wurst von Schwein und *notgeschlachteter* Kuh, hier in Resten der Wurstpelle und auch in unverarbeiteten Darmvorräten Pa. B +.) 11.—14. *Pferd.* 64 (1), 100, 150, 298 (1). (Alle Pferde *notgeschlachtet*, bei 11. und 14. in Würsten Pa. B + ***), bei 12. Leberwurst, bei 13. verdorbenes Fleisch.)	15. *Schwein.* 15. (Im Fleisch E. G. +.)

(Fortsetzung).

5.	6.	7.	8.
…stgestellt			
Proteus	Verschiedenes	Ätiologisch nicht aufgeklärt	Bemerkungen
–	5. *Bratheringe in Öl* **. 40.	6. *Rind*. 10. (*Notgeschlachtete* Kuh, Klopsfleisch, das nach 2 Tagen roch, unansehnlich und schmierig wurde. Bakteriologisch weder Fleisch noch Krankenmaterial untersucht). 7. *Bratschellfisch-Konserven* ***). 800.	*) Zu 1. E. G. anfänglich schwer, nach mehreren Umzüchtungen gut agglutinabel. **) Schmieröl als Speiseöl verschoben und teuer verkauft; dies wohl die Krankheitsursache. ***) Die Konserven enthielten Gasblasen, ohne daß die Büchsen aufgetrieben waren.
[illegible] *Rindfleisch*. 26. Im Fleisch Proteus [illegible]	—	8. *Rind und Schwein*. 800. (Bakteriologisch nichts untersucht.)	*) Zu 2. Frau des Schlächters litt seit 8 Wochen an Durchfall, ihr Sohn seit 2 Tagen an Hals- und Kopfschmerzen; in seinem Stuhl die gleichen Stäbchen wie im Fleisch. Postmortale Infektion des Fleisches nicht ausgeschlossen. **) Zu 4. Möglicherweise postmortale Infektion des Fleisches des sonst gesunden Tieres.
–	—	—	*) Zu 2. Auffallend schwere Erkrankungen, auch nach Genuß von gekochtem und gebratenem Fleisch.
–	—	7. *Räucherdorsch*. 7. 8. *Rinderhackfleisch* **). 28 (2).	*) Zu 6. Makrelen möglicherweise auf dem Transport durch infiziertes Eis infiziert. **) Zu 8. Fleisch desselben Rindes hat bei anderen Schlächtern keine Erkrankungen verursacht.
–	—	16. *Rind und Schwein*. 20. (Blut- und Leberwurst.) 17.–18. *Pferd*. 100. 18. (Bei 17. Pferd an Kolik *gestorben*, nach späterer Mitteilung soll das Pferd doch geschlachtet worden sein.)	*) Zu 3. In einer Leiche Pa. B + (Nebenbefund). **) Zu 7. Trotz jauchigen Ausflusses aus der Gebärmutter Fleisch freigegeben. ***) Zu 14. Vermutet wird, daß auch Fleisch von verendeten Pferden zu den Würsten mit verarbeitet wurde.

Tabelle III

1.	2.	3.	4.
		Als Krankheitsursache wurde	
Jahr	Botulismus	Paratyphus B (bzw. Enteritis Breslau). (Pa. B)	Enteritis Gärtner (E. G.)
1921	1. *Schweinsleberwurst.* 8 (1). (In der Wurst anaerobe Bakterien vom Typ des Botulinus.) 2. *Hackfleisch.* 4 (8). 3. *Wurst.* 7 (1). 4. *Rindfleischbrühe.* 2.*) 5. *Schweineschinken.* 5 (2). (Schinken verdorben, stank bereits.)	6.—8. *Rind.* 17 (1), 100, 7. (Bei 6. Hackfleisch, in ihm Enteritis Breslau, bei 7. Hackfleisch und Wurst, in beiden Pa. B +.) 9.—10. *Schwein.* 110, 22. (Hackfleisch bzw. Fleisch und Wurst, bei 9. im Hackfleisch Pa. B +.) 11. *Rind und Schwein.* 116. (Wurst, in ihr Pa. B +.) 12.—18. *Pferd.* 45, 60, 34, 187 (4), 67 (8), 8, 262 (1), (bei 12. Pferd *notgeschlachtet;* bei 12., 17. und 18. in Wurst Pa. B +, bei 13.**) und 15.***) in Hackfleisch Pa. B +, bei 14. nicht angegeben, wie Nachweis geführt, bei 16. im Fleisch „pathogene Bakterien" nachgewiesen, Widal der Pat. Pa. B +.)	19.—20. *Rind.* 62, ? (Beide Kühe nach Kalben erkrankt, bei 19. septisch, und *notgeschlachtet,* Fleisch freigegeben: bei 19. im Fleisch E. G. +, bei 20. im Fleisch Bakterien, die wie Pa. B wuchsen, aber nur mit Typhusserum agglutinierten, schwer agglutinable E.-G. ?.) 21.—26. *Rind und Schwein.* 8 (1), 61, 11, 45, 500, 24. (Bei 21. 22. u. 25.†) Wurst, bei 23. und 26. Hackfleisch, bei 24. Hackfleisch und Bratwurst, in allen E. G. +).
1922	1. *Gepökeltes Schweinefleisch.* 6 (1).	2.—9. *Rind.* 104 (1)*), 7, 21, 28, 18, 200, 87, 27. (Bei 4. Kuh wegen Lungenentzündung nach Verkalben, bei 6. Kuh wegen Darmkatarrh *notgeschlachtet,* bei 7. Kuh nach Kalben, bei 8. Kuh wegen Darmkatarrh geschlachtet; bei 2.—5. und 7. und 9. im Fleisch Pa. B +, bei 8. „im Fleisch ein Bacterium".) 10.—16. *Schwein.* 4, 13, 12**), 26, ? (eine Anzahl), 4 (1), 34. (Bei 17. Schwein aus einem Transport aus Rumänien, in dem unterwegs 25 Tiere eingegangen waren, Nr. 18 *notgeschlachtet,* bei 10.—14. in Fleisch bzw. Wurst Pa. B +.) 17.—23. *Rind und Schwein.* 2, 40 (1)***), 4, 18 (1), 51, 4, 16. (Bei 17.—19. Hackfleisch, 20.—23. Wurst, bei 17.—21. und 23. im Hackfleisch bzw. in der Wurst Pa. B +.) 24.—31. *Pferd.* 82, 190 (2), 97 (4), 120, 130 (1), 8, 151, 68 (1). (Nr. 26 wegen Kolik, Nr. 28 2 Pferde wegen fieberhafter Brustseuche, Nr. 30 bei der Arbeit zusammengebrochen, *notgeschlachtet;* bei 24.—26., 28., 30.—31. im Fleisch bzw. Wurst Pa. B +, bei 27. in Wurst Enteritis Breslau +.) 32. *Ätiologisch nicht geklärt.* 13.	33. *Schwartemagen aus amerikanischem Gefrierfleisch.* 9. 34. *Rind.* 80 (1). (Kalb wegen ruhrähnlicher Erkrankung *notgeschlachtet,* in Wurst E. G. +) †.) 35.—36. *Pferd.* 122, 78. (Im Fleisch bzw. Fleisch und Wurst E. G. +.)
1923	1. *Eingeweckte Ziegenleberwurst**) 2. *Fleisch.* 3. (Ohne nähere Angaben.)	3.—8. *Rind.* 6, 43, 5, 70, 182, 12 (1). (Bei 4., 6. und 7. Kuh wegen Gebärmuttererkrankung bzw. blutiger Durchfälle bzw. Darmerkrankung *notgeschlachtet;* bei 3. Gulasch, das 2 Tage in warmer Kammer gestanden hatte, bei 8. Hackfleisch, bei 4. in einem Röhrenknochen und Wurst**), bei 5. in Wurst, bei 6. im Fleisch und Lymphdrüsen, bei 7. im Fleisch Pa. B +.) 9.—12. *Schwein.* 76, 96, 29, 258 (1). (Bei 11. Sülze sauer und verdorben, bei 9. und 10. in Wurst, bei 12. im Fleisch Pa. B +.)	26. *Schwein.* 32. (Mettwurst, in ihr E. G. +.) 27.—28. *Rind und Schwein.* 15, 7. (Hackfleisch, bzw. Mettwurst, in beiden E. G. +.)

(Fortsetzung).

5.	6.	7.	8.
festgestellt			
Proteus	Verschiedenes	Ätiologisch nicht aufgeklärt	Bemerkungen
27. *Schwein.* 23. Hackfleisch, in ihm Proteus +) ††).	—	28.—30. *Rind.* 79, 7, 15. (Bei 30. Kuh *notgeschlachtet*, bakteriolog. Fleischbeschau negativ; bei 28. und 29. Hackfleisch, bei 29. bei einem Erkrankten Erscheinungen von Botulismus, die anderen nur leicht erkrankt.) 31. *Schwein.* 9. 32.—33. *Pferd.* 4, 9. (Rollschinken bzw. Hackfleisch.) 34. *Ätiologisch unklar.* 46. (Insassen eines Altersheims.)	*) Zu 4. Das zur Bereitung der Brühe verwandte Fleisch war ohne Schaden gegessen worden. Die Brühe hatte einen Tag gestanden. **) Zu 18. Es soll auch Fleisch verdächtiger Herkunft, z. T. verdorben, zur Wurst verarbeitet worden sein. ***) Zu 15. Im unverarbeiteten Fleisch bakteriolog. nichts gefunden; Dienstmädchen des Schlächters, das bei der Hackfleischbereitung geholfen, hatte 8 Tage vorher an Durchfall gelitten, in ihrem Stuhl Pa. B +; von dem verdächtigen Fleisch will sie nichts gegessen haben. Möglicherweise hat sie das Hackfleisch infiziert. †) Zu 25. Bei Rindern in Holstein z. Z. Krankheiten häufig, die durch Enteritis Gärtner-Bacillen verursacht sind. ††) Zu 27. Unsauberer Betrieb, verschmutzte Hackmaschine.
37. *Hackfleisch.* 3. In ihm Proteus +.) 38. *Mettwurst.* 36. Mettwurst nicht mehr frisch, in ihr Proteus +.)	39. *Rind.* 48. (Fleisch auffallend dunkel, in ihm Bact. coli +.) 40. *Verdorbener Kalbskopf*, in ihm Bact. coli +.	41.—43. *Rind.* 18, 20, 46. (Bei 43. Kuh wegen Paralyse der Nachhand *notgeschlachtet.*) 44.—45. *Schwein.* 5, 16 (1). (Bei 44. Schinken, bei 45. Schwartemagen.) 46.—51. *Rind und Schwein.* 5, 4, 7, 12, 59, 25. (Bei 47. Leberwurst, bei 46., 48.—51. Hackfleisch.) 52.—54. *Pferd.* 39, 56 (1), 24. (Bei 54. Pferd *notgeschlachtet.*) 55. *Heringssalat.* 27.	*) Zu 2. Darunter vielleicht 2 Kontakte; da nur die eine Hälfte des Bullen infektiös war, die andere nicht, wahrscheinlich postmortale Infektion. **) Zu 12. Postmortale Infektion des Fleisches durch eine paratyphuskranke Frau. ***) Zu 18. Hackfleisch möglicherweise von paratyphuskrankem Schlächter infiziert, der kurz vorher Durchfall hatte, sein Widal Pa. B 1 : 800 +. †) Zu 34. In der Leiche des Verstorbenen im Darminhalt Ty.-Bac. + (Bac.-Träger ?.)
29. *Rindfleisch.* 14. In ihm Proteus.) 30. *Wurst* aus Gefrierfleisch. 40. In ihr Proteus u. Bact. coli.)	—	31.—33. *Rind.* 14, 45, 61. (Bei 45. mehrere Kühe *notgeschlachtet*; bei 31. Fleisch und Mettwurst, bei 32. Klopsfleisch und Wurst, bei 33. Gefrierfleisch.) 34.—36. *Rind und Schwein.* 1, 21, 11. (Wurst.)	*) Zu 1. Wurst aus der Dose, deren Deckel gelockert war, herausgequollen. **) Zu 4. Die bakteriologische Fleischbeschau hatte keine pathogenen Keime ergeben, anscheinend zunächst nur geringe Zahl von Pa. B vorhanden, die sich hinterher angereichert haben; solche Fälle im staatlichen Veterinär-Untersuchungsamt Potsdam öfter beobachtet.

Tabelle III

1	2	3	4
Jahr	Botulismus	Als Krankheitsursache wurde	
		Paratyphus B (bzw. Enteritis Breslau) (Pa. B)	Enteritis Gärtner (E. G.)
noch 1923	—	13.—17. *Rind und Schwein.* 26, 8, 20, 21. (Bei 13.***), 15.—17. Wurst, bei 14. Hackfleisch und Wurst, bei 14.—17. in allen verdächtigen Proben Pa. B +.) 18.—24. *Pferd.* 22, 394 (7)+), 50, 45, 161, 50, 8. (Bei 19.—21. und 23. Pferde *notgeschlachtet*, meist wegen Kolik, bei 18. und 22. Fohlen wegen Druse bzw. Bauchfellverletzung; bei 18.—20. und 22.—24. im Fleisch bzw. Wurst Pa B +.) 25. *Steinpilze.* 6. (Der Kreisarzt nimmt Fleischvergiftung an.)	—
1924 I.–IV.	1. *Verdorbenes Fleisch.* 5 (1). 2. *Schweineschinken* von Hausschlachtung. 2 (1). (Aus dem Schinken Anaerobier vom Typus des Botulinus gezüchtet.)	3.—4. *Schwein.* 11, 8 (1). (Schweine bei 3. wegen Schweineseuche, bei 4. wegen Schweinepest *notgeschlachtet*, ohne bakteriologische Fleischbeschau freigegeben; bei 3. in Wurst Pa. B+). 5. *Pferd.* 5. (Fohlen, das an einer Krankheit *gefallen* war, in seinem Fleisch Pa. B +.)	—

Störungen im Opticusgebiet, die sich von leichter Beeinträchtigung des Sehvermögens und Verschwommenheit bis zu vorübergehender völliger Blindheit steigerten; regelmäßig wurde auch, bisweilen nach anfänglichem Durchfall, schwere Lähmung der Darm- und Blasenmuskulatur beobachtet, die zu hartnäckiger, in einigen Fällen 3 und 4 Wochen lang dauernder Stuhlverstopfung und mehrtägiger Anurie führten; in allen schwereren Fällen traten Atembeschwerden mit Angstgefühl auf und Atemlähmungen führten nicht selten unmittelbar den Tod herbei. Bei einer schwerkranken Frau war das Krankheitsbild durch eine schwere Psychose kompliziert, die nach 4monatiger Dauer in Heilung ausging. Häufig wird berichtet, daß die Rekonvaleszenz sich 2—4 Monate lang hinzog.

Daß bestimmte Nahrungsmittel oder das Fleisch bestimmter Tierarten besonders häufig Botulismus veranlaßt hätten, kann den Berichten nicht entnommen werden. Allgemein kann man nur sagen, daß Räucherwaren und Konserven vorzugsweise als schädliche Nahrungsmittel in diesem Zusammenhange erwähnt werden, also Nahrungsmittel, die bei unzweckmäßiger Behandlung einer Verschmutzung ausgesetzt sind und, da sie meist nicht sofort gegessen werden, zur Entwicklung in sie hineingeratener Bakterien und Sporen Gelegenheit bieten. Gegenüber den anderen Erkrankungsgruppen findet sich in Spalte 1 verhältnismäßig häufig die Angabe, daß Fische zur Entstehung von Botulismus Anlaß gegeben haben. Aber auch bei diesen handelte es sich fast durchweg um

(Fortsetzung).

5	6	7	8
festgestellt		Ätiologisch nicht aufgeklärt	Bemerkungen
Proteus	Verschiedenes		
—	—	—	***) Zu 18. Liebesgabe für das Kinderheim Bethel in Schleswig. †) Zu 19. Darunter angeblich 1 Kontakt. Zu Hackfleisch und Wurst 6 Pferde verarbeitet, von denen je 1 wegen Kolik, Blinddarmentzündung und Venenthrombose bzw. Durchfall, letzteres kurz vor dem Verenden *notgeschlachtet* wurde. Im Fleisch aller drei Pa. B +.
—	—	6. *Schwein.* 14. (Eber wegen schlechten Fressens und mangelhafter Entwicklung geschlachtet, Milz weich und dunkel, Wellfleisch und Wurst.) 7. *Kabeljau.* 7 (1).	—

eingesalzene oder geräucherte Fische oder Fischkonserven. Besonders hinweisen möchte ich hier auf die Erkrankungen im Waisenhause in Bogutschütz (1917, Nr. 1), die auch durch ihre große Zahl 100 (16) auffallen.

Der Nachweis des Bac. botulinus ist bekanntlich recht schwierig. So ist in den Berichten auch nur einmal vermerkt, daß der Bac. botulinus mit Sicherheit festgestellt sei (1912, Nr. 1), während zweimal (1921, Nr. 1 und 1924, Nr. 2) erwähnt wird, daß Anaerobier vom Typ des Botulinus nachgewiesen seien, ohne daß die Keime näher identifiziert wurden.

Bemerkenswert ist, daß in einer von drei Leichen von an Botulismus Verstorbenen (1920, Nr. 2) im Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch" in Berlin zwar kein Botulinus, dagegen im Darminhalt Paratyphus B gefunden wurde. Sehr richtig bemerkt der an den Regierungspräsidenten in Potsdam hierüber erstattete Institutsbericht hierzu, daß dieser Befund die klinische Botulismusdiagnose nicht beeinträchtigen könne; die bakteriologische Untersuchung stehe ja gerade bei der Botulismusvergiftung in diagnostischer Beziehung an Sicherheit hinter den klinischen Befunden zurück, die hier so überaus charakteristisch sind; wenn hier also Fälle von Botulismusvergiftung vorgelegen hätten, so sei der Paratyphusbacillennachweis bei einem derselben ein interessanter, bisher noch nicht beobachteter, jedoch in der Natur der Verhältnisse durchaus gegebener und möglicher Nebenbefund.

Einen ähnlichen Befund: Typhusbacillen im Darm eines sicher an einer Vergiftung mit Bac. enteritidis Gärtner Gestorbenen bietet der Fall 1922, Nr. 34. Es dürfte sich in beiden Fällen um Dauerausscheider gehandelt haben, die unabhängig von diesem Zustand an der tödlich verlaufenen Vergiftung erkrankten.

Da der Bac. botulinus die von ihm befallenen Nahrungsmittel nicht immer so weit verändert, daß an ihrem Aussehen oder Geruch die Gefahr erkannt werden kann, ist es schwer, allgemeingültige Regeln zur Vermeidung der Vergiftung aufzustellen. Der oben erwähnte Institutsbericht schließt deshalb auch mit den Worten: „Der einzige Rat, der vielleicht befolgt werden und Nutzen bringen würde, wäre die Empfehlung eines besonders ausgiebigen Kochens solcher verdächtiger Eßwaren, durch das das gegebenenfalls vorhandene Gift in allen Fällen ausreichend zerstört werden würde.“ Ich möchte diese Mahnung dahin erweitern: man kaufe Konserven und Räucherwaren nur aus einwandfreier Quelle und meide alle verdorbenen, besonders ranzig riechenden Fleischwaren oder genieße sie, wie oben gesagt, erst nach gründlichem Kochen. Der vielleicht selbstverständlich erscheinende erste Teil dieser Mahnung ist nicht überflüssig, denn es wird, wie jeder Arzt weiß, noch so manches verdorbene Nahrungsmittel gegessen, das eigentlich in den Müllkasten gehörte; auch die Berichte enthalten zahlreiche Beispiele hierfür, die krassesten habe ich in Tab. III vermerkt (s. 1912, Nr. 8; 1913, Nr. 8; 1914, Nr. 4 u. 5; 1916, Nr. 6 u. 7; 1918, Nr. 1; 1920, Nr. 13; 1921, Nr. 1; 1922, Nr. 38; 1923, Nr. 1 u. 11; 1924, Nr. 1). Mit einer solchen Mahnung erschöpfen sich aber auch die Bekämpfungsmaßnahmen. Denn da die Krankheit nicht von Mensch zu Mensch übertragbar und der Bac. botulinus allem Anschein nach ein in der Außenwelt weitverbreiteter Saprophyt ist, so erübrigen sich andere, insbesondere Desinfektionsmaßnahmen.

Der ausgebrochenen Erkrankung an Botulismus gegenüber sind wir heute nicht mehr so machtlos wie noch vor wenigen Jahren. Neben Magenausspülungen bietet vor allem die Anwendung des antitoxischen Botulismusserums die Aussicht, bei nicht zu später Anwendung selbst in schweren Erkrankungsfällen Rettung zu bringen. Auf Veranlassung von Herrn Ministerialdirektor *Kirchner*, dem damaligen Leiter der Medizinalabteilung im Ministerium des Innern, haben daher die Höchster Farbwerke ein polyvalentes antitoxisches Botulismusserum hergestellt, das ebenso wie das Diphtherieserum im Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. geprüft wird. Dieses Serum ist außer in den Niederlagen der Höchster Farbwerke in den Apotheken zu haben. Da aber die Erkrankungen an Botulismus doch nur verhältnismäßig selten sind, und die Herstellung großer Mengen des Serums mit Schwierigkeiten verbunden ist, sind nicht alle Apotheken mit ihm versehen worden,

sondern in jedem Regierungsbezirk nur 1—2, die durch Erlaß des Herrn Ministers für Volkswohlfahrt vom 30. April 1923 — I. M. III. 858 — den übrigen Apotheken bekanntgegeben wurden, so daß jede Apotheke in der Lage ist, bei Bedarf auf telegraphischem Wege das Botulismusserum in kürzester Zeit zu beschaffen.

Dem differentialdiagnostisch gut charakterisierten Krankheitsbild des Botulismus gegenüber lassen sich die Krankheitsbilder der in den Spalten 3—7 zusammengestellten Erkrankungen nicht ohne weiteres gegeneinander abgrenzen, höchstens finden sich gelegentlich gradweise Unterschiede in der Schwere des einen oder anderen charakteristischen Symptoms. Wir werden diese Erkrankungen deshalb zweckmäßig gemeinsam besprechen.

Als die ersten Erscheinungen, die sich in der Regel 5—12 Stunden nach dem Genuß des verdächtigen Nahrungsmittels einstellten, werden Übelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen und profuse Durchfälle, verbunden mit schwerem Krankheitsgefühl, Mattigkeit bis zu hochgradiger Abgeschlagenheit, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen und Fieber bis 40° C angegeben. Die Leibschmerzen werden häufig in der Magengegend lokalisiert und als Wühlen und Druck in der Magengegend bezeichnet, häufig steigern sie sich aber zu ausgesprochenen Koliken; vereinzelt wurde Tenesmus beobachtet. Bisweilen gesellen sich dazu Muskelschmerzen im Rücken, Kreuz und den Gliedern, bei schweren Durchfällen kommt es zu ausgesprochenen Wadenkrämpfen; mehrfach wurde dadurch auch der Verdacht auf Cholera erweckt. Blut im Stuhl wird einigemal sowohl bei Paratyphus-, wie auch bei Enteritisvergiftungen erwähnt, ebenso Schüttelfrost und Herpes. In schwereren Fällen kommt es zu Störungen der Herztätigkeit, Kollaps und Ohnmachten, andererseits zu Benommenheit, Bewußtlosigkeit und Delirien. Bei den durch Paratyphus veranlaßten Vergiftungen wird 4mal als Komplikation Nephritis, darunter einmal hämorrhagische Nephritis erwähnt. Bisweilen komplizieren auch nervöse Symptome das Krankheitsbild, so wird heisere Sprache, Schluckbeschwerden und Flimmern vor den Augen, bei den an Enteritis Gärtner Erkrankten auch Trockenheit im Halse und Schlucklähmung, Doppeltsehen, Erweiterung der Pupillen und Augenmuskellähmungen sowie Augenschmerzen, Ohrensausen und Schwerhörigkeit erwähnt. Alle diese an das Krankheitsbild des Botulismus anklingenden nervösen Symptome verschwinden aber schon nach wenigen Tagen wieder, wie überhaupt in der Regel die oft recht stürmisch einsetzenden Krankheitserscheinungen, wenn sie nicht akut zum Tod durch Herzschwäche führen, gewöhnlich schon nach 1—4mal 24 Stunden einer schnellen Rekonvaleszenz Platz machen.

Die Schwere des Krankheitsbildes scheint im allgemeinen weniger von der bei der Fleischvergiftung erfolgenden Infektion als vielmehr

von der Menge der in den Nahrungsmitteln gebildeten Gifte abhängig zu sein, denn die schwersten Erscheinungen wurden durch solche Nahrungsmittel hervorgerufen, die längere Zeit und bei erhöhter, der Entwicklung der pathogenen Keime günstiger Temperatur gelegen hatten, ehe sie genossen wurden. Wenn auch bei der Enteritis Gärtner die Vergiftungserscheinungen schwerer sind und besonders der Beginn der Erkrankung stürmischer einzusetzen pflegt als bei der Paratyphusvergiftung, so ist doch die Prognose quoad vitam et sanitatem bei beiden etwa gleich günstig.

Die Krankheitsbilder, die nach den angeblichen Proteusvergiftungen beobachtet wurden, entsprechen den leichten bis mittelschweren Paratyphusvergiftungen. Es erscheint mir überhaupt zweifelhaft, ob hier der Bac. proteus mit Recht als Fleischvergifter angeschuldigt wird. Für die Epidemie 1908, Nr. 3 trifft dies sicher nicht zu, denn hier hat *Biewald*[1]) im Hygienischen Institut der Berliner Tierärztlichen Hochschule aus mehreren — im ganzen 5 — Fleisch-, Wurst- und Sülzproben Paratyphus B-Bacillen nachweisen können. Von diesem Befund scheinen die amtlichen Stellen nichts erfahren zu haben, da der Regierungspräsident in seinen Berichten nichts von ihm erwähnt. Meines Erachtens müßten die Fleischvergiftungen auch viel häufiger sein, wenn der Bac. proteus imstande wäre, in Fleisch so schwere Giftstoffe zu bilden, daß dadurch so ausgedehnte Fleischvergiftungsepidemien hervorgerufen werden können.

In Spalte 6 habe ich einige Erkrankungen aus ganz seltenen Ursachen aufgenommen. So finden wir hier eine Epidemie, die durch Ruhrbacillen hervorgerufen war, die wahrscheinlich von dem ruhrkranken Schlächter auf das Fleisch übertragen wurden. Die durch den Fleischgenuß hervorgerufenen Krankheitserscheinungen entsprechen denen einer schweren Fleischvergiftung, lediglich die von den Kranken angegebenen Leibschmerzen und Tenesmus könnten als Ruhrsymptome gedeutet werden.

Bei den beiden Fleischvergiftungen, bei denen im Fleisch lediglich Bact. coli nachgewiesen wurde (1922, Nr. 39 u. 40), wurde nur Brechdurchfall beobachtet.

Nicht eigentlich um eine Fleischvergiftung handelte es sich bei den Vergiftungen unter 1916, Nr. 5. Hier waren die an sich wohl unverdächtigen Bratheringe statt in Speiseöl in Schmieröl eingelegt, das in dem damals in Blüte stehenden Kettenhandel verschoben und schließlich als Speiseöl zu hohem Preise verkauft worden war. Auf dieses sind wohl die Erkrankungen, die im wesentlichen in Brechdurchfall mit Leib- und Kopfschmerzen bestanden und meist schon nach 24 Stunden in Heilung ausgingen, zurückzuführen.

[1]) *Biewald*, Kasuistischer Beitrag zur Lehre von den Fleischvergiftungen. Inaug.-Diss. Gießen 1909.

In der Spalte 7 sind alle die Erkrankungen eingetragen, bei denen eine bakteriologische Untersuchung des verdächtigen Nahrungsmittels bzw. von Krankenmaterial überhaupt nicht stattgefunden hatte oder negativ ausgefallen war.

Die Krankheitserscheinungen stimmten hier im allgemeinen mit den für die Paratyphus- und Enteritis-Gärtner-Vergiftungen beschriebenen überein, so daß wir annehmen dürfen, daß ein großer Teil der hier vermerkten Erkrankungen ätiologisch wohl diesen beiden Gruppen zuzuzählen sind. Auch die Kreisärzte und Kreisveterinäre äußern sich mehrfach in diesem Sinne.

In einem Falle (1914, Nr. 4) hat es sich jedoch allem Anschein nach um Botulismus gehandelt — 7 Erkrankungen, deren hervorstechendste Erscheinungen Ohnmacht, Gaumensegellähmungen und schneller Kräfteverfall waren, mit 3 Todesfällen; das einzige, was nicht in das Bild des Botulismus paßte und mich veranlaßte, die Fälle den ätiologisch ungeklärten zuzurechnen, war ein Widal von 1 : 200 bei zwei der Kranken, der allerdings möglicherweise ein für damalige Zeit — Mai 1914 — auffallender Nebenbefund sein konnte. Auch bei 1921, Nr. 29 und 1924, Nr. 7 hat es sich vielleicht um Botulismus gehandelt; doch sind hier die Angaben über die Krankheitserscheinungen zu wenig genau, als daß mehr als eine Vermutung geäußert werden kann.

Die Erkrankungen traten fast in allen Fällen nach dem Genuß von rohem oder ungenügend gekochtem oder gebratenem Fleisch sowie von gar nicht oder schnell geräucherten Würsten oder Schinken auf. Nur bei einigen der nach Enteritis-Gärtner-Vergiftungen eingetretenen Erkrankungen (z. B. 1918, Nr. 2) war ausdrücklich hervorgehoben, daß auch gutgekochtes und gutdurchgebratenes Fleisch zum Teil schwere Erkrankungen verursacht hatte, entsprechend der Hitzebeständigkeit der durch den Bac. enteritidis-Gärtner erzeugten Toxine.

Unter den Tieren, deren Fleisch zu Fleischvergiftungen Veranlassung gegeben hat, nehmen in der Vorkriegszeit Rinder und Schweine die ersten Stellen ein, Pferde werden nur verhältnismäßig selten erwähnt. Dieses Verhältnis änderte sich bei den Enteritis-Gärtner-Vergiftungen auch später nicht. Dagegen nimmt in den letzten Kriegs- und ersten Nachkriegsjahren, ganz besonders aber in den Inflationsjahren bei den Paratyphusvergiftungen die Zahl der durch Pferdefleisch hervorgerufenen Vergiftungen neben den durch Rind- und Schweinefleisch veranlaßten Erkrankungen ganz gewaltig zu, entsprechend dem mit der Zunahme der Teuerung und Fleischknappheit immer mehr in Aufnahme kommenden Verbrauch von Pferdefleisch.

Unzweifelhaft ist in einem Teil der Fälle das Fleisch der Schlachttiere, das an sich gesund und nicht infektiös war, erst bei oder nach der Schlachtung mit den Fleischvergiftern infiziert worden. Dies kann da-

durch zustande kommen, daß bei der Schlachtung durch unvorsichtige Herausnahme des Darms Darminhalt, der, wie *Heuser*[1]) u. a. nachgewiesen haben, gar nicht selten Paratyphus- und Enteritisbakterien enthält, die darin anscheinend ein saprophytäres Dasein führen, auf das Fleisch gerät und es so infiziert, oder dadurch, daß das Fleisch bei der weiteren Verarbeitung durch kranke Personen, die an einer Paratyphusinfektion leiden, mit diesen Bakterien infiziert wird; Tab. III enthält mehrere Beispiele dieser Art (1917, Nr. 2 u. 4; 1921, Nr. 15; 1922, Nr. 2, 12 u. 18).

In der Hauptsache jedoch handelt es sich um Fleisch von kranken Tieren, deren Erkrankung entweder durch Paratyphus- bzw. Enteritisbakterien hervorgerufen wurde oder doch zum Übertritt dieser Bakterien aus dem Darm in das Blut und die Gewebe Anlaß gegeben hat, und deren Fleisch daher bereits intra vitam mit diesen Bakterien durchsetzt war. Solche Erkrankungen sind nach den vorliegenden Berichten bei den Rindern gewisse Formen von Kälberruhr und septische Erkrankungen vornehmlich im Anschluß an Verletzungen der Geburtswege beim Kalben, bei Schweinen die Schweinepest und Schweineseuche und bei Pferden vornehmlich die Kolik. Es stimmt dies auch mit den Angaben von *Jensen*[2]), *Uhlenhuth* und *Hübener*[3]) und *Bugge* und *Dierks*[4]) überein.

Während solche kranken Tiere in der Vorkriegszeit doch nur selten noch zur menschlichen Nahrung verwandt wurden, wurden sie infolge des großen Fleischmangels während des Krieges und der Nachkriegszeit, besonders aber während der Inflationsjahre in immer steigendem Maße notgeschlachtet und zum Teil unter Umgehung der Fleischbeschau zum menschlichen Genuß verkauft (in Tab. III sind diese Fälle durch kursiven Druck des „*notgeschlachtet*“ kenntlich gemacht). Mehrfach ist auch erwähnt, daß selbst Fleisch von gefallenen Tieren verkauft worden ist, oder daß doch der Verdacht bestand, daß solches Fleisch den Schlächtereien zugeführt worden sei (1920, Nr. 14 u. 17; 1924, Nr. 5). Auch in einem Erlaß des Herrn Landwirtschaftsministers wird offen ausgesprochen, daß durch die große Teuerung derartige Auswüchse gezeitigt worden sind. Nach mündlicher Mitteilung, die mir verschiedene Veterinäre gemacht haben, hat die Zuführung von notgeschlachteten Tieren und Kadavern gefallener Tiere in die Städte während der letzten Jahre einen solchen Umfang angenommen, daß kaum noch Kadaver den Abdeckereien überwiesen wurden. Diese Angaben finden eine

[1]) *Heuser*, Zur Frage nach der Pathogenität der beim Menschen, bei Tieren und in gesund aussehenden Fleischwaren nachgewiesenen Bakterien der Enteritisgruppe. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **55**, 8. 1910.

[2]) *Jensen*, Kälberruhr. Kolle-Wassermann. 2. Aufl. Bd. VI.

[3]) l. c.

[4]) *Bugge* und *Dierks*, Über akute Durchfälle bei Rindern infolge von Paratyphus B (Enteritis Gärtner). Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. 1921, H. 2—4.

Bestätigung in Äußerungen verschiedener Kreisärzte des Regierungsbezirks Schleswigs gelegentlich der Medizinalbeamtenversammlung des Bezirks, über die der Regierungspräsident berichtet, sowie in einem Artikel über die Berliner Kadaververwertungsanstalt in Rüdnitz bei Bernau, die „Der Tag“ vom 31. Mai 1924 unter der Überschrift „Im Krematorium der Tiere“ brachte. Diese Anstalt verarbeitete im Jahre 1914 noch $4^1/_2$ Millionen Kilo tierischer Kadaver und verdorbenes Fleisch, im Jahre 1923 dagegen nur 730 000 Kilo. Auf die Frage des Berichterstatters, ob denn im letzten Jahre so viel weniger Tiere das Zeitliche gesegnet hätten als früher, antwortete der Leiter der Anstalt mit dem Hinweis darauf, daß während des Krieges und nachher, ganz besonders in der Inflationszeit in Berlin, sehr viel zu Wurst verarbeitet worden sei . . . Sapienti sat!

Mitschuldig an den Fleischvergiftungen ist aber auch in manchen Fällen die Nachlässigkeit einzelner Fleischbeschauer, die trotz offensichtlicher septischer Erkrankungen der Tiere das Fleisch ohne weiteres als genußtauglich abgestempelt haben. Eine große Zahl solcher Fälle sind in der Tab. III erwähnt, die krassesten noch in der Spalte 8 (Bemerkungen) besonders hervorgehoben (1907, Nr. 5 u. 6; 1911, Nr. 4; 1920, Nr. 7; 1923, Nr. 19). In einem weiteren Falle, der mir bekannt geworden ist, wurde von dem die Fleischbeschau ausübenden Tierarzt das Fleisch einer Kuh freigegeben, trotzdem die Milz vergrößert war und auf den serösen Häuten sich kleine Blutungen fanden. Zwar traten keine Fleischvergiftungen auf, jedoch infizierten sich 2 Schlächtergesellen, die die Kuh zerlegten, mit Milzbrand (1 tödlich), und in der Milz der Kuh wurden bakteriologisch Milzbrandbacillen nachgewiesen. Trotz wiederholter Mahnungen des Herrn Landwirtschaftsministers, daß in allen irgend verdächtigen Fällen die bakteriologische Untersuchung des Fleisches veranlaßt und bei der Beurteilung von Notschlachtungen mit besonderer Sorgfalt verfahren werden solle, ehe das Fleisch freigegeben wird, wird von der Ergänzung der Fleischbeschau durch die bakteriologische Untersuchung seitens der Fleischbeschauer anscheinend noch viel zu wenig Gebrauch gemacht. Man gewinnt beim Studium der vorliegenden Berichte den Eindruck, daß es vielen Fleischbeschauern unbequem und lästig ist, Proben zur bakteriologischen Untersuchung einzusenden; sie behelfen sich lieber mit einer mehrtägigen Beobachtung des kühl aufbewahrten Fleisches und geben es frei, wenn es sich in der Beobachtungszeit weder in der Farbe noch Konsistenz verändert hat. Ja in einem Falle machte der Fleischbeschauer die Probe auf Genußtauglichkeit eines ihm verdächtig erschienenen Fleisches in der Weise, daß er ein Stück von ihm gemeinsam mit seiner Familie aß — allerdings „gut durchgebraten“! — Es bekam ihm und den Seinen gut, und er gab es frei. 62 Personen erkrankten nach seinem Genuß an Enteritis

Gärtner (1921, Nr. 19). Um auf die gewissenhafte Durchführung der Fleischbeschau nachdrücklich hinzuwirken, hat der Herr Minister des Innern in seiner Eigenschaft als Medizinalminister durch Erlaß vom 25. Februar 1914 — M 10 146 — die Kreisärzte angewiesen, in jedem Falle von Fleischvergiftung sofort den Kreistierarzt zu benachrichtigen; und für letztere ordnete der Herr Minister für Landwirtschaft, Domänen und Forsten durch Erlaß vom 19. Mai 1914 — I. A. III. e. 2126 — an, daß dieser alsdann möglichst schnell Ermittelungen über die Art der Ausübung der Fleischbeschau anstellen solle. Durch Erlaß vom 10. Juni 1920 — I. A. III. g. 6580 — wurde die letztere Bestimmung in Erinnerung gebracht. Aber was nützen solche wohlgemeinten Bestimmungen, wenn nicht auch in solchen Fällen, in denen offensichtlich gegen sie verstoßen wird, gegen die schuldigen Fleischbeschauer vorgegangen wird? In den vielen Berichten ist nur 2mal (1917, Nr. 5 und 1918, Nr. 2) erwähnt, daß ein Fleischbeschauer wegen eines schweren Verstoßes gegen diese Vorschrift von seinem Amt enthoben wurde. Strafrechtliche Verfolgungen solcher Fälle haben in der Regel ebensowenig Erfolg wie die gerichtlichen Anzeigen gegen Schlächter, die sich Verfehlungen haben zuschulden kommen lassen, da der Nachweis des Tatbestandes, der die Schuld des Beklagten erweisen könnte, meist nicht in einer für den Richter greifbaren Form erbracht werden kann. So sind denn auch weitaus die meisten anhängig gemachten Strafverfahren gegen Fleischbeschauer und Schlächter aus diesem Grunde eingestellt worden oder haben mit der Freisprechung des Angeklagten geendet.

Es muß deshalb gefordert werden, daß das Schlachtvieh- und Fleischbeschaugesetz dahin abgeändert wird, daß, abgesehen von Tieren, die wegen ganz frischer Verletzungen notgeschlachtet werden müssen, das Fleisch *aller* notgeschlachteten Tiere vor der Freigabe zum menschlichen Genuß einer bakteriologischen Untersuchung unterworfen werden muß, und daß Verstöße gegen diese Vorschrift unnachsichtlich durch Amtsenthebung geahndet werden. Die vom Reichsamt des Innern auf Grund einer dort am 20. November 1913 abgehaltenen Besprechung geforderte Ausdehnung der bakteriologischen Untersuchung des Fleisches lediglich auf solche Schlachttiere, bei denen der Verdacht einer eitrigen oder jauchigen Blutvergiftung vorliegt, und namentlich auf Notschlachtungen infolge akuter Entzündungskrankheiten, genügt, wie ein Blick auf Tab. III lehrt, in keiner Weise.

Zwar werden wir auch bei Erfüllung meiner obigen Forderung noch keine volle Sicherheit haben, daß alles infektiöse Fleisch ausgeschaltet wird, da, wie auch unser Fall 1923, Nr. 4 lehrt, bisweilen in infiziertem Fleisch so wenige Keime vorhanden sind, daß sie einer einfachen bakteriologischen Untersuchung ohne Anwendung zeitraubender Anreicherungsverfahren entgehen und dann hinterher doch noch Ver-

giftungen setzen können. Aber solche Fälle werden doch immer recht selten bleiben. Jedenfalls wird so das Menschenmögliche getan werden, um die Verwendung infizierten Fleisches zu menschlichem Genuß zu verhindern. Die Hebung der deutschen Viehzucht im Verein mit der Einfuhr einwandfreien amerikanischen Gefrierfleisches und die dadurch zu erzielende Verbilligung des Fleisches wird im übrigen dazu beitragen, daß nichteinwandfreies Fleisch von der Verwendung zum menschlichen Genuß ausgeschaltet wird. Bis dahin aber wird die Warnung vor dem Genuß rohen oder nicht genügend gekochten oder durchgebratenen Fleisches zu Recht bestehen bleiben.

Als weitere prophylaktische Maßnahme kommt die Beaufsichtigung der Fleischereien in Betracht, namentlich hinsichtlich der in ihnen herrschenden Sauberkeit. Daß diese vielfach zu wünschen übrig ließ, wird in den Berichten mehrfach erwähnt; besonders die Fleischhackmaschinen bedürfen einer regelmäßigen sorgfältigen Reinigung nach jedem Gebrauch, damit nicht in ihnen verbliebene Fleischreste in Fäulnis übergehen oder gar an sich gutes Fleisch durch vor ihm durch die Hackmaschine getriebenes infiziertes Fleisch gleichfalls infiziert wird, ein Vorkommnis, das in den Berichten auch erwähnt wird (1922, Nr. 27).

Ist eine Fleischvergiftung einmal zustande gekommen, so ist im allgemeinen mit aktiven Bekämpfungsmaßnahmen wenig mehr zu verhüten, da die Erkrankten erfahrungsgemäß wenig infektiös sind, die Gefahr einer Weiterverbreitung der Krankheit von Person zu Person also nicht groß ist. Immerhin kommen aber doch, zumal bei den durch Paratyphusbacillen verursachten Fleischvergiftungen, vereinzelt Kontaktinfektionen vor (s. 1910, Nr. 4; 1913, Nr. 2; 1922, Nr. 2; 1923, Nr. 19). Mit Recht ist deshalb in allen Fällen auf möglichste Isolierung der Kranken, ihre Verbringung ins Krankenhaus und die sorgfältige Desinfektion ihrer Abgänge gedrungen worden; auch wurde meist die Desinfektion der Wohnung der Kranken durchgeführt. Wir werden diese bewährten Schutzmaßnahmen gegen die Weiterverbreitung der Infektionen auch weiterhin sorgfältig handhaben, schon um zu verhüten, daß infolge unachtsamen Umgehens mit den Abgängen der Kranken etwa empfängliche Tiere infiziert werden.

Das Alfelder Typhusgebiet.

Von

Regierungs- und Medizinalrat Dr. **Lembke,** Hildesheim.

Mit 7 Textabbildungen.

Ersteigt man einen der Berge bei Alfeld, so überschaut man das ganze Alfelder Typhusgebiet (siehe Abb. 1). Zu Füßen liegt die Stadt Alfeld, durchströmt von der Leine, an deren rechtem Ufer die alte Stadt mit ihren neuen Erweiterungen liegt, während auf dem linken Ufer hauptsächlich die großen Fabrikbetriebe und die Kolonie Rodenkamp liegen. Weithin im Süden des Leinetals sieht man die Schornsteine des Kaliwerkes Hohenzollern und dahinter noch einige Dörfer, welche die südliche Grenze des Typhusgebietes abschließen. Von hier aus verfolgt das Auge die nach Norden hin sich schlängelnde Leine, dicht daneben die Eisenbahn Göttingen—Hannover, bis im Norden die Schornsteine des Kaliwerkes Desdemona und die etwas weiter nördlich liegenden Dörfer die nördliche Grenze des Typhusgebietes anzeigen. Die eigentliche Talsohle hat nur eine Breite von 2—3 km; sie wird westlich und östlich von den der Leine parallel ziehenden Höhenzügen der Leineberge begleitet. Von ihnen kommen zahlreiche größere und kleinere Bäche und gehen durch die in der Niederung gelegenen Dörfer zur Leine. Einzelne der zum Typhusgebiet gehörigen Dörfer liegen noch hinter den ersten Höhenzügen der Leineberge, andere in und am Ausgang der Seitentäler, die Mehrzahl aber in der eigentlichen Niederung. Die Länge dieses Gebietes beträgt ca. 20 km.

Zu dem Typhusgebiet gehören außer Alfeld 26 Dörfer, eigentlich auch noch 2 Dörfer im braunschweigischen Gebiet. Die Orte zählen zusammen rund 20 000 Einwohner, davon die Stadt Alfeld allein 6569. In den Dörfern schwankt die Einwohnerzahl zwischen 150 und 1800. Die Bevölkerung trieb vor 50—60 Jahren noch vorwiegend Landwirtschaft und selbst die Stadt Alfeld war damals nur ein einfaches Landstädtchen von 3200 Einwohnern, die neben Kaufmannschaft und Handwerk vorwiegend Ackerbau betrieben. Mit dem Aufschwung Deutschlands seit 1870 entwickelte sich auch in diesem Gebiet eine reiche blühende Industrie; Schuhleistenfabriken, Papierfabriken, Maschinenfabrik, Korkfabrik, Mühlenwerke entstanden in Alfeld und in Freden und Godenau bei Limmer wurden Kaliwerke angelegt. Alle Orte wuchsen an Einwohnerzahl. Ein großer Teil der Industriearbeiter wohnt in den Dörfern.

Dadurch wurde der Verkehr zwischen den Arbeitsstätten und den Dörfern, vor allem zwischen Alfeld und den Dörfern ein ungemein reger. Manche Dörfer sind heute mehr Vorstädte von Alfeld, als selbständige Siedlungen. So wohnen beispielsweise von den 585 Arbeitern der Papierfabrik 320 in den umliegenden Dörfern. Die hygienischen Verhältnisse in den Orten des Gebietes sind keine guten und sind geeignet, Ausbruch und Verbreitung des Typhus zu begünstigen. Die Aufbewahrung und Beseitigung der Fäkalien und sonstigen Abwässer erfolgt nicht in der Weise, daß Verschleppung von Infektionskeimen und Verjauchung von Brunnen und Bächen verhindert wird. Selbst die Stadt Alfeld ist

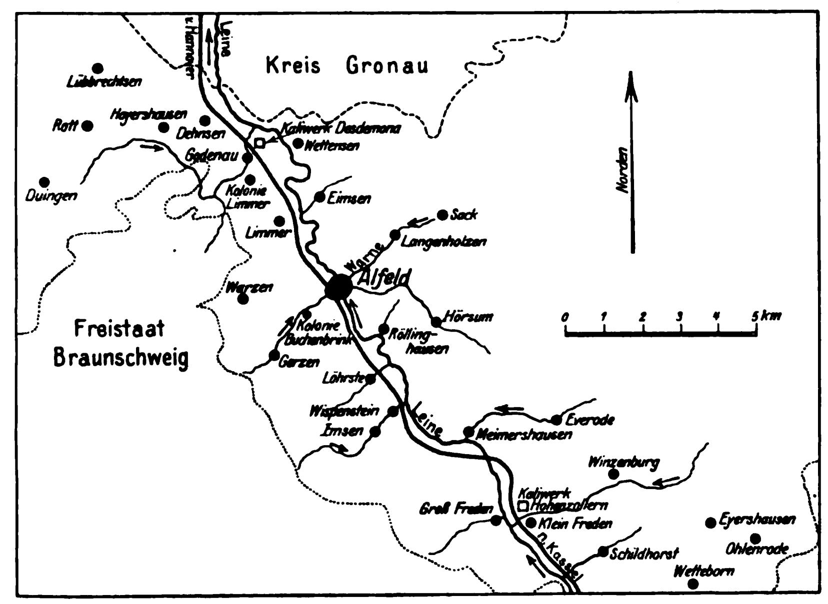


Abb. 1. Karte des Alfelder Typhusgebietes.

nur zum kleinsten Teil kanalisiert. Ein Krankenhaus fehlt im Thypusgebiet. Das Desinfektionswesen funktionierte äußerst mangelhaft. Bei der letztjährigen Epidemie verzögerten sich Schlußdesinfektionen um Wochen. Auch auf die Wohnungsnot mit den schlechten Wohnverhältnissen sei hingewiesen. Vor allem aber sind die Trinkwasserverhältnisse im Gebiet schlecht.

In Alfeld besteht eine Wasserleitung, deren Quellgebiet im spaltreichen, schlecht oder gar nicht filtrierenden Plänerkalk dicht unterhalb des Dorfes Langenholzen und der Warne liegt. Die Abwässer und die Jauchеflüssigkeit aus Langenholzen und Sack, auch Warnewasser gelangen in den Untergrund und können das Quellwasser verunreinigen. Das Leitungswasser enthält recht häufig Colikeime.

Diese Leitung versorgt fast das ganze Stadtgebiet, nur die am linken Ufer der Leine gelegene Kolonie Rodenkamp wird von einer einfachen, in Privatbesitz befindlichen Quellwasserleitung, aus der auch die Kolonie Gerzen-Buchenbrink Wasser erhält, versorgt. Auch diese Leitung ist Verunreinigungen ausgesetzt, sie enthält ebenfalls Colikeime.

Die großen Werke haben besondere Industriewasserleitungen, deren Wasser teils aus Tiefbrunnen, teils aus den Alfelder Bächen stammt. Zum Trinken und Waschen erhalten die Arbeiter dieser Betriebe nur Leitungswasser aus der städtischen Leitung.

Von den Dörfern haben Wasserleitungen Gerzen-Dorf, Groß-Freden, Klein-Freden, Wispenstein, Everode, Meimershausen, Hörsum, Eimsen, Dehnsen, Kolonie Desdemona und Gewerkschaft Desdemona (Godenau), beide zu Dorf Limmer gehörig. Nicht alle Leitungen sind einwandfrei. Die übrige Bevölkerung benutzt Schöpf- oder Pumpbrunnen, zum Teil auch das Wasser des Dorfbaches. Ein großer Teil der Brunnen ist durch Jauchezuflüsse verunreinigt. In Zeiten der Überschwemmung der Leinetalniederung werden manche der Brunnen dieses Gebietes durch Leinewasser verunreinigt sein.

In diesem Gebiet ist der Typhus schon seit langer, langer Zeit ein häufiger Gast. Schon aus den ersten Jahrzehnten des vorigen Jahrhunderts wird von schweren Typhusepidemien berichtet. Zur Bearbeitung verwendbares Material liegt aber erst seit 1883 vor; von 1885 an bis 1900 fehlen allerdings wieder genaue Zahlenangaben. Seit 1901 ist der Typhus in diesem Gebiet alljährlich aufgetreten, bald in einzelnen Fällen, bald mehr gehäuft. Kettenförmig ziehen sich diese Erkrankungen durch die Jahre hin. Von Zeit zu Zeit ist es dann zu ausgedehnten heftigen Epidemien gekommen, so in den Jahren 1884, 1909, 1910, 1915, 1917, 1923 (siehe Abb. 2 und Tabelle I).

In typhusarmen Jahren kommt Typhus in der Stadt Alfeld zwar immer noch in jedem Jahre vor, aber es handelt sich immer nur um Einzelfälle. Auf dem Lande bleiben eine Reihe von Dörfern oft jahrelang hintereinander ganz frei von Typhus, nur hier und da, bald in diesem, bald in jenem Jahre zeigt sich ein Einzelfall.

In Epidemiejahren verbreitet sich die Typhusepidemie durchweg in Alfeld selbst und in den in nächster Nähe gelegenen Dörfern. Hierzu kommt in dem einen Jahr ein epidemisches Auftreten im nördlichen Teil des Typhusgebietes, in den Dörfern um die Zeche Desdemona herum, in einem anderen Jahre ist mehr der südliche Teil des Typhusgebietes, die Dörfer um die Zeche Hohenzollern herum, mitbeteiligt. Überhaupt sind es die 3 großen industriellen Arbeitsstellen — Alfeld, Zeche Desdemona, Zeche Hohenzollern —, um die herum der Typhus sich abspielt nnd um die herum die Fälle sich häufen, und deren Arbeiter sind es, nicht der alteingesessene Bauern- und Bürgerstand, die am meisten an

Typhus erkranken und den Typhus von der Arbeitsstelle und zu der Arbeitsstelle verschleppen. Je lebhafter der Verkehr zwischen Arbeitsstelle und Wohnort ist, desto zahlreicher sind die Typhuserkrankungen. So erkrankten in den letzten 23 Jahren von 100 Einwohnern in Alfeld 13,5 Personen, in den Dörfern der nächsten Umgebung Alfelds 13,1,

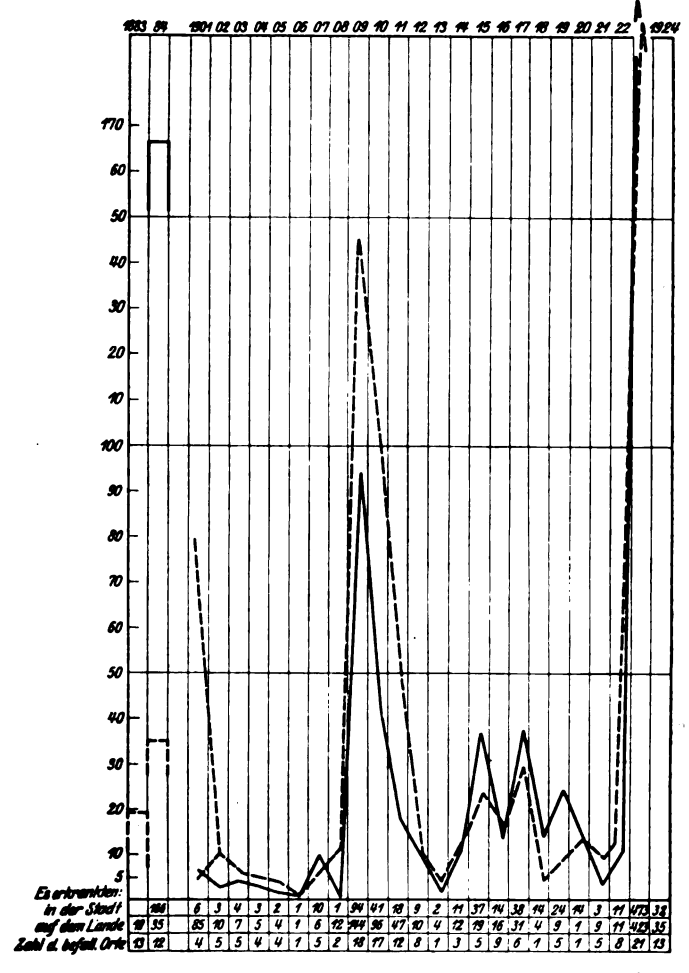


Abb. 2. Typhuskurve für die Jahre 1888, 1884 und 1901—1923.
——— Stadt, - - - - Land.

in den Dörfern um das Kaliwerk Desdemona herum 12,7, in den Dörfern um das Kaliwerk Hohenzollern 2,3 Personen.

Zwischen Stadt und Land zeigt sich in dem Auftreten des Typhus in den einzelnen Jahren eine eigenartige Übereinstimmung. Typhuskurve von Stadt und Land decken sich. Diese Übereinstimmung trifft

Tabelle I.

Zahl der Typhuserkrankungen in den einzelnen Jahren und Orten.

Ort	1883	1884	1901	1902	1903	1904	1905	1906	1907	1908	1909	1910	1911	1912	1913	1914	1915	1916	1917	1918	1919	1920	1921	1922	1923	1924 nur bis März	1901 bis 1924 zus.
Alfeld	—	166	6	3	4	3	2	1	10	1	94	41	18	9	2	11	37	14	38	14	24	14	3	11	473	32	865
Langenholzen	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	19	23	4	—	—	—	—	2	—	—	4	1	—	—	60	7	121
Sack	15	3	—	—	—	—	—	—	—	—	6	1	—	—	4	—	1	1	—	—	—	—	—	2	55	2	72
Röllinghausen	—	—	—	2	—	1	—	—	—	7	2	4	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	28
Hörsum	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	12	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	22	2	39
Föhrste	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	14	2	4	2	—	—	—	—	4	—	2	—	1	—	71	8	109
Gerzen, Dorf	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	3	4	2	1	—	—	1	1	5	—	—	—	—	1	32	—	50
do. Kol. Buchenbrink	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8	2	30
Warzen	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	2	1	—	—	—	—	—	1	1	4	—	—	—	—	19	3	31
Eimsen	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	4	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	39	2	48
Imsen	2	4	—	—	—	—	—	—	—	—	10	1	—	—	—	—	—	3	—	—	—	—	—	—	10	—	24
Wispenstein	—	2	—	—	1	1	1	—	—	—	3	1	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1	—	11
Gr.-Freden	—	1	4	—	—	—	—	—	2	5	3	34	2	2	—	3	—	1	—	—	—	—	—	2	4	1	63
Kl.-Freden	2	10	—	—	—	—	—	1	1	—	2	12	2	—	—	2	1	—	—	—	1	—	—	2	1	1	26
Meimershausen	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	10	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5	1	1	—	20
Everode	—	1	2	2	3	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	7	—	—	1	—	—	—	—	1	1	—	18
Winzenburg	—	1	—	—	1	—	1	—	—	—	—	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	5
Schildhorst	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Eyershausen	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Wetteborn	—	—	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2
Ohlenrode	—	8	—	—	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1	—	4
Limmer	—	—	—	1	—	—	1	—	—	—	12	3	26	1	—	—	15	—	15	—	—	—	—	—	33	3	110
do. Kol. Desdemona	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	19	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	19
do. Kol. Godenau	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1	—	3	—	5
Wettensen	—	—	—	1	—	2	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	7	2	14
Dehnsen	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	1	11
Hoyershausen	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5	5	—	—	—	—	—	21	1	32
Rott	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5	—	5
Lübbrechtsen	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	16	—	16
Duingen	—	—	78	4	—	—	—	—	—	—	1	1	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	86
Zus. auf d. Lande	19	35	85	10	7	5	4	1	6	12	144	96	47	10	4	12	19	16	31	4	9	1	9	11	423	35	1001
Gesamtsumme	19	201	91	13	11	8	6	2	16	13	238	137	65	19	6	23	56	30	69	18	33	15	12	22	896	67	—
Sa. d. befall. Orte	3	12	4	5	5	4	4	1	5	2	18	17	12	8	1	3	5	9	6	1	5	1	5	8	21	13	—

nicht nur für die einzelnen Jahre, sondern auch für jede einzelne Epidemie zu. Entwickelt sich zu irgendeiner Jahreszeit in Alfeld eine Epidemie, so setzt auch sofort, bisweilen schlagartig, an demselben Tage auf dem Lande eine solche ein (siehe die einzelnen Typhuskurven).

Wir wollen nun nacheinander die Epidemien der Jahre 1884, 1909 bis 1911 besprechen und uns dann der schweren, letztjährigen Typhusepidemie zuwenden. Die Epidemie des Jahres 1923 bot in ätiologischer Hinsicht manches Widerspruchsvolle und unsere Ansicht über ihre Entstehung schwankte wiederholt. Ich bin zu der Überzeugung gekommen, daß es sich um eine Kontaktepidemie gehandelt hat, der sich in Alfeld dreimal eine Trinkwasserepidemie aufpfropfte. Die verwickelten Verhältnisse erklären sich leichter, wenn wir uns Klarheit über die Vorgänge der früheren Epidemien verschafft haben, von denen die eine eine reine Trinkwasserepidemie, die andere eine reine Kontaktepidemie war.

Die Epidemie von 1884:

Im Herbst und Winter 1883 hatte in dem oberhalb Alfeld gelegenen Dorfe Sack eine Typhusepidemie geherrscht, und zwar waren dort erkrankt im Oktober 2, im November 13 Personen. Bei dieser Sacker Epidemie hat es sich vermutlich um eine Brunnenepidemie gehandelt. Von den Oktoberfällen wird der Gemeindebrunnen infiziert worden sein. Das Grundwasser dieses Brunnens steht vermutlich mit dem Quellwasser der Alfelder Wasserleitung entweder durch den spaltenreichen Plänerkalk oder die Warne in Verbindung. Wahrscheinlicher noch ist es, daß die Infektion des Quellbrunnens von einem Typhushause in Langenholzen ausgegangen ist. Hier hatte in einem Gehöft dicht oberhalb der Quelle ein Typhuskranker gelegen, und von diesem ist nachweislich Stuhl an der Gartengrenze vergraben worden, zugleich auch dicht an der Warne, die diesen Garten hier umsäumt. Der Sammelbrunnen (unterer Brunnen) erhält Wasser vom oberen Brunnen und von einer Sickerleitung zwischen beiden Brunnen (s. Abb. 3). Diese Sickerleitungsrohre lagen flach zwischen Steinpackungen und wurden von einem Abzugsgraben des erwähnten Gehöftes gekreuzt. Das Gehöft hatte sehr schlechten Abort und Dungstätte. Bei Regen wurden die Schmutzstoffe über das Gebiet der Drainrohre gespült und mußten eigentlich die Wasserleitung verjauchen und verseuchen. Kurz vor Ausbruch der Epidemie soll das Leitungswasser trübe gewesen sein. Über die Zahl der Erkrankten der Epidemie liegen genaue Zahlen nicht vor, da ein Teil der Erkrankten

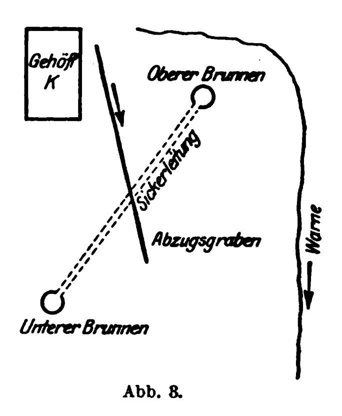


Abb. 3.

nicht zur Anzeige gekommen war. Immerhin läßt sich aus den vorliegenden Aktenangaben ein ziemlich zuverlässiges Bild vom Verlauf der Epidemie gewinnen (siehe hierzu Tabelle II und Abb. 4). Am 29. und 30. I. erkrankte je 1 Person; jeder Tag im Februar brachte mehrere Fälle; bis zum 13. II. waren bereits 81 Personen erkrankt. Insgesamt kamen aus Alfeld, das damals 3200 Einwohner zählte, 166 Erkrankungen zur Anzeige. Es sind 5,2% der Einwohner an Typhus erkrankt. Es hat also eine starke Durchseuchung der Einwohner stattgefunden. Unter den Erkrankten befanden sich 35 Seminaristen, davon hatten im Internat gewohnt 16, im Externat 19. Es war also ein auffallend hoher Prozentsatz der Erkrankten Fremde, nicht Alteingesessene. Die Infektions-

Tabelle II.

Zusammenstellung der Typhuserkrankungen des Jahres 1884 nach Orten u. Monaten.

	Jan.	Febr.	März	April	Mai	Juni	Juli	Aug.	Sept.	Okt.	Nov.	Dez.	Zus.
Alfeld . . .	2	131	15	9	8	1	—	—	—	—	—	—	166
Langenholzen	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Sack	—	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	3
Hörsum . . .	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1
Warzen . . .	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Gerzen . . .	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2
Wispenstein .	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2
Imsen . . .	—	2	1	—	—	—	—	—	—	1	—	—	4
Gr.-Freden .	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	1
Kl.-Freden .	—	—	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10
Everode . .	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Ohlenrode . .	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	3	4	8
Winzenburg .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	1
Zus.	2	138	31	11	9	1	—	—	1	2	3	4	201

Zusammenstellung der Typhuserkrankungen nach Ort und Epidemiewochen.

	1	2	8	4	5	6	7	8	9	10	11
Alfeld	2	29	50	31	19	8	4	1	4	5	4
Langenholzen	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
Sack	—	—	—	—	1	—	—	1	—	—	—
Hörsum	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Warzen	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
Gerzen	—	—	—	—	—	—	—	—	2	—	—
Wispenstein	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
Imsen	—	—	1	—	1	1	—	—	—	—	—
Gr.-Freden	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Kl.-Freden	—	—	—	—	—	—	3	5	2	—	—
Everode	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—
Ohlenrode	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Winzenburg	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Zus.	2	29	52	32	22	9	8	7	9	5	4

quelle lag nicht etwa im Seminar, denn es waren gleich von Anfang neben Seminaristen auch Bürger Alfelds erkrankt. Gleich beim Auftreten des Typhus war das Seminar geschlossen worden, etwa am 7. II., und die Seminaristen in die Heimat entlassen worden. Von diesen in die Heimat entlassenen Seminaristen erkrankten in der Heimat 32. Diese Erkrankten sind in obiger Zusammenstellung mit eingerechnet.

Auch auf dem Lande sind bei dieser Trinkwasserepidemie Alfelds eine größere Zahl an Typhusfällen vorgekommen, die nahezu gleichzeitig mit der Alfelder Trinkwasserepidemie einsetzten. Der damalige Kreisarzt erwähnt in seinem Bericht über die Typhusepidemie über diese Erkrankungen in den Dörfern nichts. Ihm muß also gar nicht

der Gedanke gekommen sein, diese Erkrankungen mit der Epidemie in Alfeld in Zusammenhang zu bringen. Bei den späteren Epidemien in Alfeld bilden doch gerade diese gleichzeitigen Erkrankungen in Stadt und Land den Angelpunkt, um den sich die ganze Frage der Ätiologie dreht.

Die Erkrankungen in Langenholzen und Sack sind wohl Kontaktübertragungen von der vorjährigen Langenholzer Epidemie. Die Erkrankungen in Hörsum, Warzen, Gerzen, Wispenstein, Imsen haben wir wohl als Verschleppungen von Alfeld aus anzusehen, zeitlich wenigstens

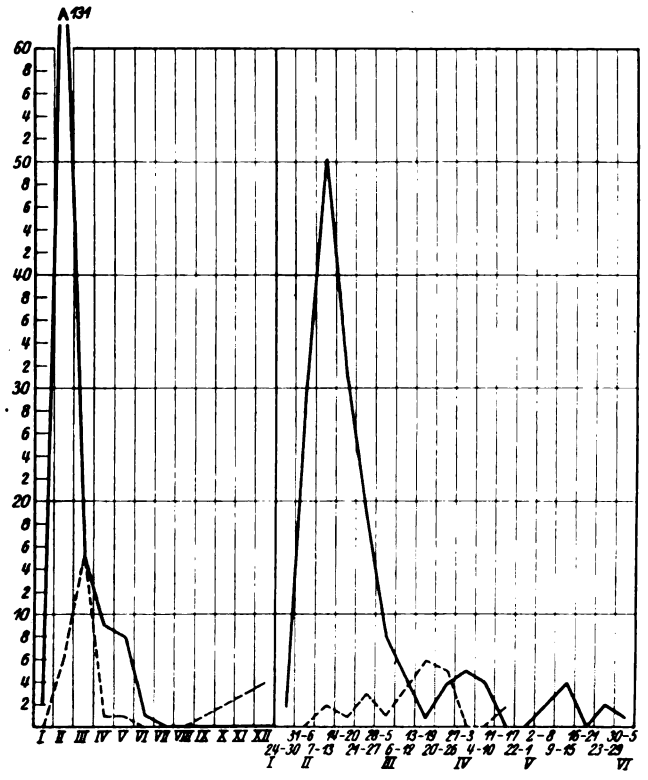


Abb. 4. Typhuskurve des Jahres 1884 nach Monaten und Epidemiewochen.
——— Stadt, - - - - Land.

spricht nichts dagegen. Die Erkrankungen in den Dörfern um das Kaliwerk Hohenzollern herum (Groß-Freden, Klein-Freden, Everode, Ohlenrode, Winzenburg) können ätiologisch mit der Alfelder Wasserleitungsepidemie in keinen Zusammenhang gebracht werden, vor allem nicht die Erkrankungen im Herbst in Ohlenrode und Winzenburg. Es handelt sich hier um eine Lokalepidemie, deren Einzelursachen damals nicht erforscht sind.

Nach der Epidemie von 1884 herrschte bis zur nächsten größeren Epidemie im Jahre 1909 im Typhusgebiet verhältnismäßig Ruhe. Die Ätiologie dieser Epidemie vom Jahre 1909 blieb unaufgeklärt. Dem damaligen Kreisarzt, Geh. Medizinalrat Dr. *Lemmer*, der diese Epidemie sorgsam bearbeitet hat und dessen Ermittlungen wir das uns heute vorliegende Material danken, ist es nicht gelungen, eine gemeinschaftliche Quelle für die Epidemie ausfindig zu machen.

Gegen eine Trinkwasserepidemie in Alfeld sprach nach seiner Meinung der Umstand, daß fast ausschließlich Arbeiterkreise erkrankt waren. Bei einer Verseuchung der Wasserleitung hätten auch andere Bürgerkreise erkranken müssen.

Eine Molkereiepidemie wurde abgelehnt, weil die Anfangskranken Milch und Molkereiprodukte aus verschiedenen Molkereien bezogen hatten und eine ganze Reihe von Anfangskranken Milch überhaupt nicht getrunken hatte.

Einige Volksfeste, die vor dem Ausbruch der Epidemie stattgefunden hatten, konnten als Infektionsquelle nicht in Betracht kommen, teils wegen der zu kurzen Inkubationszeit, die zwischen Fest und Epidemieausbruch lag, teils weil es sich um kleine Volksfeste auf dem Lande handelte, die für den gleichzeitigen Ausbruch an so verschiedenen und entfernten Orten als Ursache ausscheiden mußten.

Auch der gemeinsame Bezug anderer Lebensmittel, die als Infektionsquelle hätten dienen können, hatte nicht ausfindig gemacht werden können.

Die Industriewasserleitungen konnten die Epidemie nicht verursacht haben, da die Fabriken eigene, ganz verschiedene Leitungen hatten und die Anfangskranken den verschiedensten Betrieben angehört hatten und als Trink- und Waschwasser die städtische Wasserleitung in Betracht kam.

Kurz, die Sache blieb ungeklärt. Man glaubte, durch die große Zahl der Erkrankten und das gleichzeitige Auftreten des Typhus in so vielen Orten verleitet, für alle Erkrankte eine gemeinsame Quelle suchen zu müssen.

Den angeführten Gründen stimme ich zu. Auch wenn man für einen kleineren Bezirk, für Alfeld und seine nächste Umgebung, nach einer gemeinschaftlichen Quelle sucht, muß man die Alfelder Wasserleitung oder Molkerei als Ausgangspunkt der Epidemie ablehnen, teils aus den von Dr. *Lemmer* angeführten Gründen, teils auch deshalb, weil in der ersten Zeit der Epidemie mehr Leute aus der Umgegend als in Alfeld selbst erkrankten und fast ausschließlich Familien aus Arbeiterkreisen, deren Angehörige in gar keiner Beziehung zur Wasserleitung und Molkerei standen.

Es kann sich nach allem nur um eine Kontaktepidemie gehandelt haben. Um die Annahme einer reinen Kontaktepidemie zu rechtfertigen, muß auf „die ersten Kranken“ der Epidemie eingegangen werden.

Es erkrankten:

In Alfeld: am 12. VII. ein Gerichtssekretär, Bismarckstraße 8; am 16. VII. der Sohn eines Arbeiters der Papierfabrik, Winzenburger Straße 24; am 18. VII. ein Gärtner und seine Schwester, Hildesheimer Straße 26, und am gleichen Tage ein Arbeiter der Papierfabrik, Winzenburger Straße 12a; aus gleichem Hause am 23. und 25. ein Arbeiter der Leistenfabrik und seine Tochter; am 19. VII. die Tochter eines Weichenstellers, Eimser Weg 1.

In Imsen: am 13. VII. die Frau eines Arbeiters bei der Firma Kappe in Alfeld. Die folgende Erkrankung trat am 24. VII. ein bei einem im Orte tätigen Schneidermeister.

In Gerzen: Kolonie Buchenbrink am 17. VII. der Sohn eines Maurers; am 18. VII. ein Arbeiter der Leistenfabrik in Alfeld. Dann trat erst wieder am 26. VII. Typhus auf; im Dorfe selbst am 24. VII. der Sohn eines Arbeiters der Tütenfabrik in Alfeld.

In Langenholzen: am 17. VII. der Sohn eines Arbeiters der Firma Menge in Alfeld; am 19. VII. aus gleichem Hause ein Schreiber beim Katasteramt in Alfeld; am 21./22. und 31. VII. ein Arbeiter der Papierfabrik in Alfeld und zwei seiner Söhne.

In Hörsum: am 17. VII. ein Arbeiter der Papierfabrik in Alfeld und die Frau eines Arbeiters der Firma Brucks Erben in Alfeld; am 19. VII. ein Arbeiter der Leistenfabrik in Alfeld.

In Sack: am 19. VII. ein im Ort arbeitender Schlosser. Die nächsten Erkrankungen traten erst im August auf.

In Wispenstein, Warzen und Eimsen trat Typhus erst am 20., 28. und 31. VII. auf. Es erkrankten ein Sohn eines Arbeiters der Leistenfabrik in Alfeld, ein Arbeiter derselben Fabrik und der Sohn eines Arbeiters der Korkfabrik.

Das sind die ersten Kranken der Epidemie aus Alfeld und den umliegenden Dörfern, deren Arbeiterschaft zum großen Teil ihre Beschäftigung in den Alfelder Fabriken findet.

Aus dem Bezirk der Zeche Desdemona erkrankten:

In Limmer, Kolonie Desdemona: am 16., 17., 25., 25., 25. VII. aus einer Bergmannsfamilie Vater, 3 Söhne und Tochter. Vater und 2 Söhne arbeiten auf Kaliwerk Desdemona.

Am 17., 20., 22. und 24. VII. Tochter, Mutter, Vater und Sohn einer Bergmannsfamilie; der Vater arbeitet auf dem Kaliwerk; am 17. und 28. VII. Sohn und Tochter eines Bergmanns vom Kaliwerk.

Im Dorfe Limmer am 17. und 28. VII. Sohn und Tochter eines Bergmanns vom Kaliwerk.

Der Bezirk des Kaliwerks Hohenzollern hatte für die ganze Epidemie nur wenig Bedeutung wegen der geringen Zahl der Typhuserkrankungen. Die ersten Kranken dieses Industriezentrums waren in Gr.-Freden am 14. VII. ein Sohn eines Bergmanns der Zeche Hohenzollern; in Meimershausen: am 16. VII. und 20. VII. Tochter und Frau eines Sägemüllers an der Gutsmühle in Wispenstein.

Bei allen diesen aufgeführten Kranken, aus 12 verschiedenen Orten, wenn auch meistens den Arbeiterkreisen angehörend, so doch an den verschiedensten Arbeitsorten und Arbeitsstellen tätig, Angehörige von Arbeitern und Arbeiter selbst, Personen männlichen und weiblichen

Geschlechts, Erwachsene und Kinder, kann die Erkrankungsursache, da Milch und Wasser ausgeschlossen sind, nur auf Kontakt von alten Bacillenträgern zurückgeführt werden.

Die Epidemie entwickelte sich als Kontaktepidemie weiter und verbreitete sich vornehmlich unter den Arbeitern der großen Betriebe, wo die Übertragung durch Kontakt begünstigt war.

Insgesamt wurden bei der Epidemie, die sich bis in den Dezember hineinzog, 235 Personen vom Typhus ergriffen. Hiervon entfielen auf die Stadt Alfeld 93, auf Dörfer der näheren Umgebung Alfelds um das Industriezentrum Alfeld herum 93, auf Dörfer um das Industriezentrum Kaliwerk Desdemona herum 36, auf Dörfer um das Industriezentrum Kaliwerk Hohenzollern herum 13. Über Zeit, Ort, Zahl der Erkrankungen, Alter, Geschlecht, Beruf der Erkrankten geben die anliegenden Tabellen Auskunft (siehe Tabelle III und IV).

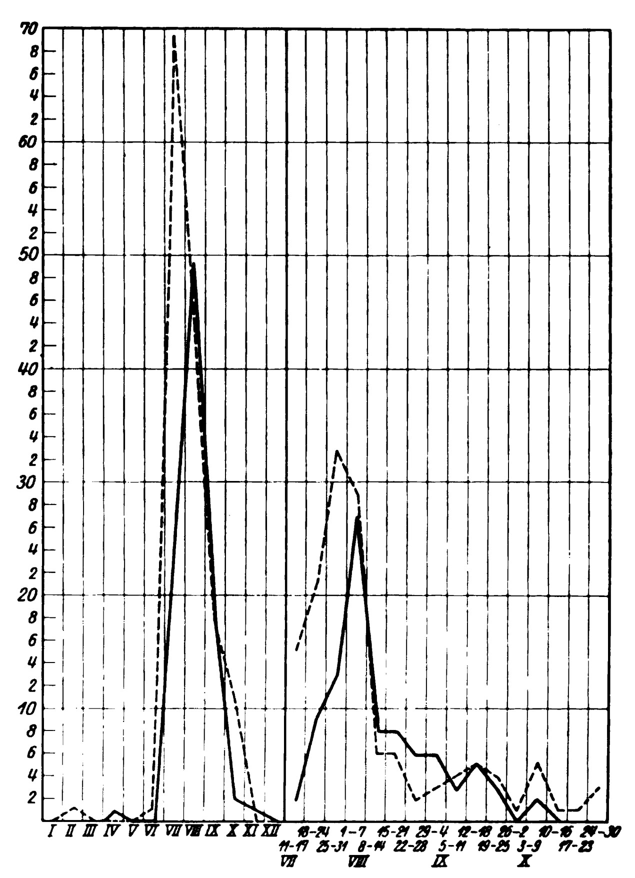


Abb. 5. Typhuskurve des Jahres 1909 nach Monaten und Epidemiewochen.
——— Stadt, - - - - Land.

Tabelle III. Typhus 1909.

Erkrankungen nach Ort und Zeit.

		Juli 11.—17.	18.—24.	25.—31.	August 1.—7.	8.—14.	15.—21.	22.—28.	September 29.—4.	5.—11.	12.—18.	19.—23.	Oktober 24.—2.	3.—9.	10.—16.	17.—23.	24.—30.	November	Dezember	Zus.
Alfeld	1 im Juli	2	9	13	27	8	8	6	6	3	5	3	—	2	—	—	—	1	—	93
Langenholzen .		1	5	1	3	2	1	1	—	1	2	1	1	—	—	—	1	—	—	20
Föhrste		2	1	1	4	1	—	—	1	2	1	1	—	—	—	—	—	—	—	14
Imsen		1	1	3	2	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	10
Hörsum		2	5	1	1	—	1	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	12
Gerzen, Dorf . .		—	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3
do. Kolonie Buchenbrink . .		1	2	8	6	1	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	20
Sack.		—	1	—	—	—	2	—	1	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	6
Wispenstein . .		—	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3
Warzen		—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	2
Eimsen		—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2
Röllinghausen .	1 i.Febr.	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Limmer, Dorf .		1	—	4	4	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	12
do. Kolonie Desdemona . . .		4	3	8	3	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	19
Dehnsen		—	—	2	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4
Duingen		—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Gr.-Freden. . .	1 i.Juni	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2
Kl.-Freden. . .		—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Meimershausen .		1	1	1	—	—	—	—	1	—	—	1	—	4	—	1	—	—	—	10
Summa auf dem Lande	2	15	21	33	29	6	6	2	6	4	5	4	1	5	1	1	3	—	—	142
Summa i. ganzen Gebiet. . . .	3	17	30	46	56	14	14	8	12	7	10	7	1	7	1	1	3	1	—	235

Es erkrankten in Häusern mit mehreren Fällen nacheinander.

Alfeld Straße und Hausnummer	Epidemiewochen 1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
Winzenburger 12a	—	2	3	3	1	—	—	—	—	—	—	—
Leinestr. 16 . .	—	1	—	—	—	1	—	—	—	1	—	—
Sedanstr. 20 . .	—	1	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—
Hannoversche 13	—	—	1	2	—	—	—	—	—	—	—	—
,, 25a	—	—	1	—	—	—	—	—	1	—	—	—
,, 14	—	1	—	—	1	2	3	1	—	—	—	—
Eimser Weg 12a	—	—	—	2	2	—	—	—	—	1	—	—
Katthagen 6 . .	—	1	—	1	—	—	—	—	—	1	—	—
,, 7 . .	—	—	3	—	—	1	—	—	—	—	—	—
,, 2 . .	—	—	—	1	1	—	1	—	—	—	1	—
,, 1 . .	—	—	—	1	—	1	—	—	2	1	—	—
Seminarstr. 1 . .	—	—	—	1	—	—	1	—	—	—	—	—
Wallstr. 24. . .	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	1	—
Rodenkamp 54 .	—	—	—	1	—	—	—	1	—	—	—	—
Ständehausstr. 3	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1
In den Dörfern												
Gerzen 93 . . .	—	1	3	1	—	—	—	—	—	—	—	—
,, 70 . . .	—	1	1	1	1	1	—	—	—	1	—	—
Hörsum 39. . .	—	1	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—
,, 46. . .	—	1	—	1	—	—	—	—	—	1	—	—
Imsen 21. . . .	—	—	—	1	—	—	—	1	—	—	—	—
Föhrste 29 . . .	1	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—
,, 7 . . .	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	1	—
,, 7a . .	—	—	—	—	—	—	—	1	1	1	—	—
Langenholzen 88	—	2	1	—	—	—	—	—	—	2	—	—

Tabelle IV. Typhuserkrankungen 1909.

a) Dem Beruf nach gehörten die Kranken an oder waren Angehörige von solchen.

	In Alfeld		Engerer Bezirk um Alfeld		Nördliches Gebiet		Südliches Gebiet		Ganzes Gebiet	
	a selbsttätig	b Angehörige	a	b	a	b	a	b	a	b
Fabrikarbeiter	26	29	28	28	11	20	3	4	68	81
Bahnarbeiter	—	3	2	4	—	2	—	—	2	9
Sonstige Arbeiter	5	9	—	2	—	2	—	1	5	14
Schreiber, Bürobeamte	—	—	1	—	—	—	—	—	1	—
Gastwirte	—	—	—	1	—	—	—	—	—	1
Gärtner	1	1	—	—	—	—	—	—	1	1
Kutscher	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1
Maurer	1	1	—	3	—	—	—	—	1	4
Handwerker, auch deren Angestellte	8	3	3	3	—	—	—	—	11	6
Beamte	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—
Landwirte	—	—	1	1	—	—	1	—	2	1
Waldarbeiter	—	—	—	2	—	—	—	—	—	2
Knechte	—	—	2	—	—	—	—	—	2	—
Gutsarbeiter	—	—	1	—	—	—	—	3	1	3
Techniker	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—
Präparanden	—	—	1	—	—	—	—	—	1	—
Näherinnen	—	—	1	—	—	—	—	—	1	—
Krankenpflegerinnen	1	—	—	—	1	—	—	—	2	—
Ohne Beruf	1	—	3	—	—	—	—	—	4	—
Unbekannt	1	—	6	—	—	—	1	—	8	—
Zus.	46	47	49	44	12	24	5	8	112	123

b) Beschäftigungsort obiger Personen.

	In Alfeld a	In Alfeld b	Engerer Bezirk a	Engerer Bezirk b	Nördliches a	Nördliches b	Südliches a	Südliches b	Ganzes a	Ganzes b
In Alfelder Fabriken	26	29	27	25	2	1	1	—	56	55
Sonst in Alfeld	19	18	4	5	—	—	—	—	23	23
Auf Kaliwerk Desdemona	—	—	—	1	9	19	—	—	9	20
Auf Kaliwerk Hohenzollern	—	—	—	—	—	—	2	3	2	3
In den Dörfern selbst	—	—	7	9	1	3	1	2	9	14
Sonst außerhalb	1	—	3	6	—	—	—	3	4	9
Unbekannt	—	—	6	—	1	—	1	—	8	—
Zus.	46	47	47	46	13	23	5	8	111	124

c) Alter und Geschlecht der Erkrankten.

Alter Jahr	Alfeld		Engerer Bezirk um Alfeld		Nördliches Gebiet		Südliches Gebiet		Ganzes Gebiet	
	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.
0—5	6	8	2	2	—	4	4	1	12	15
6—13	18	11	15	13	7	9	1	—	41	33
14—20	18	3	17	3	5	—	1	1	41	7
21—30	7	1	10	5	3	—	1	—	21	6
31—40	9	1	7	5	3	2	—	—	19	8
41—50	2	4	3	4	—	1	1	1	6	10
51—60	3	1	1	1	—	—	—	—	4	2
Über 60	—	—	—	—	—	—	1	—	1	—
Unbekannt	1	—	5	—	2	—	1	—	9	—
Ohne „Unbekannt“ zus.	63	29	55	33	18	16	9	3	145	81

Für die Kontaktepidemie spricht noch besonders der Umstand, daß die einzelnen Erkrankungen nacheinander häufig in denselben Häusern und Nachbarhäusern aufgetreten sind.

In Alfeld verteilen sich die 93 Fälle auf 23 Straßen und 45 Häuser, in den 16 Dörfern auf 76 Häuser. Das Nacheinanderauftreten in denselben Häusern zeigt die Zusammenstellung in Tabelle III.

Früher ist gegen die Annahme einer reinen Kontaktepidemie auf die große Zahl der Erkrankten und den gleichzeitigen Ausbruch der Epidemie an den verschiedensten Orten hingewiesen worden und die reine Kontaktepidemie deshalb abgelehnt worden. Meines Erachtens mit Unrecht. Die Sache liegt nämlich so: Im ganzen Gebiet sind in einer Reihe von Dörfern, wie auch in Alfeld selbst, Typhusbacillenträger vorhanden, besonders auch unter den Fabrikarbeiterfamilien. Diese alle unter denselben Verhältnissen lebenden Bacillenausscheider werden durch irgendwelche Einflüsse infektionstüchtig — ob durch Steigerung der Virulenz der Bacillen oder durch Steigerung der Empfänglichkeit ihrer Umgebung lasse ich dahingestellt. Es kommt nun in den verschiedensten Orten zu einzelnen Typhuserkrankungen. Übrigens ist es noch sehr fraglich, ob tatsächlich in all den Orten der Typhus so gleichzeitig aufgetreten ist, wie die erstatteten Anzeigen angeben. Es ist ja auch eine bekannte Tatsache, daß die ersten Fälle einer Epidemie auf dem Lande nur selten bekannt werden. Daran ändern gewöhnlich auch die späteren Ermittlungen des Kreisarztes nichts. Der damalige Kreisarzt klagt auch darüber, daß die Anzeigen von den Ärzten, namentlich im Beginn der Epidemie so schlecht erfolgten. Daß in dem ganzen Gebiet zerstreut an den verschiedensten Orten eine ganze Anzahl von Bacillenträgern lebt, haben die in diesem Jahre vorgenommenen Untersuchungen erwiesen. Das Wohnen in den Dörfern einer so großen Zahl von in den 3 Industriezentren beschäftigten Arbeitern und der Verkehr dieser Arbeiter untereinander ist die Ursache der schnellen Verbreitung des Typhus über so viele Orte, erklärt auch, weshalb vorwiegend die Arbeiterschaft der großen Betriebe ergriffen wird, erklärt die Anhäufung der Erkrankungsfälle um die 3 Industriezentren, erklärt das ziemlich gleichzeitige Auftreten an den verschiedensten Orten, erklärt, weshalb mehr Personen männlichen Geschlechts und gerade im arbeitsfähigen Alter erkranken und daß eine so große Zahl von Kranken durch Kontakt erkranken kann.

Die Epidemie des Jahres 1909 fand ihre Fortsetzung in den Einzelerkrankungen des Jahres 1910, die zu der im September einsetzenden Epidemie in Stadt und Land hinüberleiteten.

Die Erkrankungen dieser Epidemie nach Zeit und Ort siehe Abb. 6 und Tabelle V.

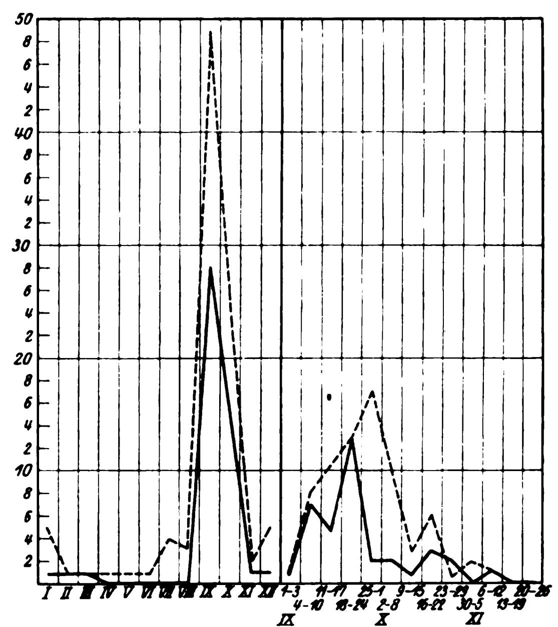


Abb. 6. Typhuskurve des Jahres 1910 nach Monaten und Epidemiewochen.
——— Stadt, - - - - Land.

Tabelle V.

Typhuserkrankungen des Jahres 1910 nach Orten und Monaten.

	Jan.	Febr.	März	April	Mai	Juni	Juli	Aug.	Sept.	Okt.	Nov.	Dez.	Zus.
Alfeld	1	1	1	—	—	—	—	—	28	8	1	1	41
Langenholzen .	4	—	—	—	1	1	3	3	5	5	1	—	23
Sack	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1
Eimsen. . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	3	1	—	—	4
Gerzen	—	—	—	—	—	—	—	—	4	—	—	—	4
Warzen . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1
Föhrste . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	2	—	—	—	2
Röllinghausen .	—	1	—	—	—	—	—	—	1	2	—	—	4
Imsen	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Wispenstein. .	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1
Limmer . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1	1	3
Duingen . . .	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	1
Dehnsen . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1
Wettensen . .	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1
Gr.-Freden . .	—	—	1	1	—	—	—	—	17	11	—	—	30
Kl.-Freden . .	—	—	—	—	—	—	—	—	9	2	—	—	11
Meimershausen	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1	—	—	2
Winzenburg. .	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1
	6	2	2	1	1	1	4	3	77	30	3	2	132

Typhuserkrankungen in den einzelnen Epidemiewochen.

	4.—10. Sept. 1	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
—	8	5	13	2	2	1	3	2	—	1
—	1	—	—	6	1	—	1	—	2	—
—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
—	1	1	1	—	1	—	—	—	—	—
1 am 8. Sept.	1	2	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	1	—	—	2	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	6	5	6	7	2	1	1	—	—
—	3	1	2	3	1	1	1	—	—	—
—	—	—	1	—	—	—	1	—	—	—
—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
1	16	16	26	19	12	4	9	3	2	2

In bezug auf Geschlecht, Lebensalter, Beruf, Beschäftigungsstelle, gleichzeitiges Auftreten in Stadt und Land zeigt die Epidemie volle Übereinstimmung mit der vorjährigen Epidemie. Sie ist nur weniger heftig, in den meisten Dörfern kommt es nur zu 1 oder 2 Erkrankungen. Auch insofern besteht ein Unterschied, als diesmal nicht so sehr der nördliche Teil des Gebietes betroffen, dafür aber um so heftiger der südliche Teil um das Kaliwerk Hohenzollern herum.

Die Erkrankungen im nördlichen und südlichen Teil sind wieder Epidemien für sich, höchstens, daß ein oder der andere „Spritzer" aus Alfeld in diese Teilgebiete fliegt. Im engeren Bezirk Alfelds ist eigentlich nur Alfeld und Langenholzen von einer Epidemie heimgesucht worden.

In Alfeld selbst fielen die Erkrankungen zum größten Teil in Straßen, die auch im vorigen Jahre befallen gewesen waren, ja zum Teil in Häuser und Nachbarhäuser, in denen im vorigen Jahre Typhuskranke gelegen hatten.

Es kann gar keinem Zweifel unterliegen, daß in Alfeld wie in Langenholzen und auch bei den übrigen Einzelfällen in den anderen Orten es sich um Kontakte gehandelt hat, deren Ursache mit den früheren Typhuserkrankungen in Zusammenhang gebracht werden muß. Für die eigenartige Verbreitung über so viele Orte ist aber der Verkehr an denselben Arbeitsstellen verantwortlich zu machen.

Im Jahre 1911 wiederholte sich dasselbe Spiel, nur daß diesmal die Zahl der Erkrankten noch geringer ist und in fast allen Dörfern der näheren Umgebung (nur 7) nur Einzelfälle auftreten, die sich aber in den Dörfern zu der Zeit häufen, als in Alfeld die Zahl der Erkrankungen steigt. Wieder werden die Arbeiter, und zwar die Fabrikarbeiterkreise, am meisten betroffen, besonders die männlichen Personen. Darin weicht das Jahr 1911 mit seinen Erkrankungen von der vorjährigen Epidemie ab, daß dieses Mal wieder der nördliche Teil des Gebietes schwerer heimgesucht wird. Es entwickelte sich hier im Dorfe Limmer eine Typhusepidemie im November und Dezember von 25 Erkrankungen, dieses Mal, ohne daß in Alfeld eine Epidemie vorhanden ist.

Gerade die Epidemien der Jahre 1911 und 1910 lehren uns die verwickelten Vorgänge beim Auftreten des Typhus im Alfelder Typhusgebiet verstehen. Sie bieten geradezu den Schlüssel zur Lösung des Rätsels vom Jahre 1909. Wäre die Epidemie umgekehrt aufgetreten, erst die Epidemie vom Jahre 1911, dann die des Jahres 1910 und zuletzt die des Jahres 1909, kein Mensch würde daran zweifeln, daß sie alle als Kontaktepidemien aufzufassen sind, die nur durch die eigenartigen Verhältnisse solche Ausdehnung und Verbreitung gefunden haben.

Die Epidemie des Jahres 1923 begann in der Woche vom 10. bis 16. VI. und endete erst im März 1924.

Vorangegangen waren der eigentlichen Epidemie 18 Erkrankungen in Alfeld und 1 Erkrankung im Dorfe Gerzen. Diese Erkrankungen waren in Einzelfällen allmonatlich von Dezember bis in den Juni hinein aufgetreten. Die Erkrankten gehörten den verschiedensten Berufen an. Erkrankt waren fast nur Erwachsene beiderlei Geschlechts. 12 Straßen mit 17 verschiedenen Häusern Alfelds waren in dieser Vorperiode vom Typhus betroffen worden. Es müssen diese Erkrankungen als Kontaktübertragungen von nicht bekannt gewordenen Typhuskranken oder alten Bacillenträgern angesehen werden. Teils stehen sie direkt miteinander in Verbindung. Auf diese Einzelfälle muß eine große Reihe von Erkrankungen in der eigentlichen Epidemie zurückgeführt werden.

Die eigentliche Epidemie setzte ziemlich gleichzeitig in Alfeld und 6 Dörfern ein.

Es erkrankten während der Epidemie 940 Personen. Alfeld selbst hatte 487 Erkrankungen, 10 Dörfer der näheren Umgebung Alfelds 346 Erkrankungen, aus dem nördlichen Teilgebiet 6 Dörfer 97 Erkrankungen, 5 Dörfer des südlichen Teilgebiets 10 Erkrankungen.

Die Epidemie verlief in 3 großen Schüben oder Perioden, die sich scharf voneinander abgrenzten und jedesmal fast explosionsartig einsetzten.

In der

1. Periode erkrankten in 7 Wochen 135 Personen, davon in Alfeld 97, in 12 Dörfern 38;
2. Periode erkrankten in 11 Wochen 273 Personen, davon in Alfeld 90, in 13 Dörfern 183;
3. Periode erkrankten in 16 Wochen und einige Einzelfälle in Februar und März 532 Personen, davon in Alfeld 300, in 20 Dörfern 232.

Jede folgende Periode dauerte länger und forderte mehr Opfer. Auf dem Lande erfolgte die Durchseuchung der Dörfer langsamer. Auch sonst finden sich beachtenswerte Unterschiede zwischen Stadt und Land in den einzelnen Perioden. Die Typhuskurve steigt auf dem Lande lange nicht so steil an wie in der Stadt. Besonders ausgeprägt zeigt sich dies bei der 3. Periode. In der 2. Periode hat die Typhuskurve auf dem Lande noch einen zweiten, nicht unerheblichen Anstieg. Auch ist die Abgrenzung der einzelnen Perioden auf dem Lande keine so ausgesprochene wie bei der Stadt.

Über Geschlecht, Alter, Beruf, Arbeitsstätte, Wohnung der Erkrankten geben die Tabellen VI—IX Auskunft.

Es sind mehr Personen weiblichen Geschlechts erkrankt, auch in jeder einzelnen Periode und auch in Stadt und Land. Das Überwiegen des weiblichen Geschlechts findet einmal bei den Schulkindern statt, vor allem aber bei den Altersklassen von 21—50 Jahren. Bei diesen macht sich einmal die Impfung der Kriegszeit bemerkbar. Sodann haben einige

Werke ihre Arbeiter bei Ausbruch der Epidemie impfen lassen. Als Beweis für eine etwaige Milchepidemie kann dieser Unterschied der Erkrankungszahlen beim männlichen und weiblichen Geschlecht nicht herangezogen werden. Für die Altersstufe 14—20 Jahren, die überhaupt am

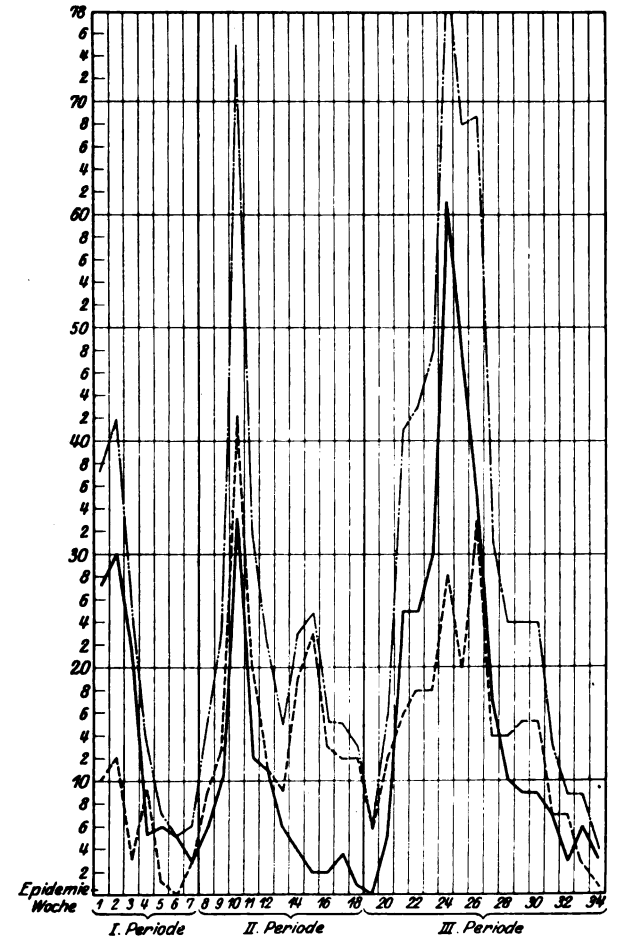


Abb. 7. Typhuskurve des Jahres 1928 nach Epidemiewochen.
——— Stadt, - - - - Land, —·-—·· Summa von Stadt und Land.

meisten vom Typhus befallen ist, überwiegt etwas das männliche Geschlecht.

Wie bei der Epidemie des Jahres 1909 sind auch diesmal wieder die meisten Erkrankungen in Arbeiterkreisen und vor allem in Industriearbeiterfamilien aufgetreten, aber, was besonders beachtenswert ist, nicht in solcher Ausschließlichkeit wie 1909 und, was auch betont werden muß,

Tabelle VI. Auftreten des Typhus während der Epidemie 1923 in den einzelnen Wochen.

	Vorperiode	I. Periode							II. Periode											III. Periode																	März	Epidemie
		Juni			Juli				August				September					Oktober				November				Dezember					Januar				Febr.			
		10.—16.	17.—23.	24.—30.	1.—7.	8.—14.	15.—21.	22.—28.	29.—4.	5.—11.	12.—18.	19.—25.	26.—1.	2.—8.	9.—15.	16.—22.	23.—29.	30.—6.	7.—13.	14.—20.	21.—27.	28.—3.	4.—10.	11.—17.	18.—24.	25.—1.	2.—8.	9.—15.	16.—22.	23.—29.	30.—5.	6.—12.	13.—19.	20.—26.	27.—2.			Zus.
Alfeld	18	27	30	21	5	6	5	3	6	10	33	12	11	6	4	2	2	3	1	—	5	25	25	30	61	48	36	17	10	9	9	7	3	6	3	4	2	487
		97							90											300																		
Langenholzen	—	—	—	—	1	—	—	1	1	3	8	2	2	—	1	8	1	1	1	—	2	3	1	1	5	4	7	1	2	3	1	—	2	—	—	4		66
Sack	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	2	—	1	1	5	10	7	6	—	1	2	1	4	1	2	1	3	1	2	2	1	1	—	—	—	—	1	56
Eimsen	—	—	—	—	—	—	—	—	2	4	6	2	1	—	2	—	1	1	2	1	1	—	—	—	4	4	4	2	1	1	1	1	—	—	—	—	—	41
Hörsum	—	—	1	—	2	—	—	—	1	—	1	—	—	—	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	4	2	4	1	2	1	—	—	—	—	—	—	—	21
Föhrste	—	3	2	—	—	—	—	1	1	3	9	9	3	4	3	—	1	1	3	2	2	3	3	2	5	2	3	2	1	2	5	2	1	1	—	—	—	79
Röllinghausen	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1	—	1	3	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1	1	—	—	—	—	—	10
Warzen	—	1	1	—	3	—	—	—	2	1	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	1	—	2	1	2	3	—	—	—	1	—	1	1	—	—	—	22
Gerzen, Dorf	1	2	2	—	—	1	—	—	1	1	4	—	—	1	—	—	—	1	1	—	—	1	3	1	1	2	4	—	1	3	1	—	—	—	—	—	—	31
do. Kol. Buchenbrink	—	—	—	—	2	—	—	—	—	1	2	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	1	—	1	—	—	—	—	9
Imsen	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	2	—	2	3	—	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	10
Wispenstein	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Limmer, Dorf	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	3	3	3	—	1	1	2	—	3	3	3	2	3	2	—	1	—	2	1	—	1	1	—	—	—	36
do. Godenau	—	—	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5
Hoyershausen	—	2	2	2	—	—	—	—	—	—	7	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1	—	—	1	—	1	—	1	—	—	—	—	—	—	22
Lübbrechtsen	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1	—	—	1	2	1	1	1	—	1	1	—	1	—	—	—	2	3	—	—	—	—	—	—	—	—	16
Rott	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1	1	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5
Wettensen	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1	—	1	—	—	1	—	—	1	—	—	—	—	1	—	—	—	1	—	—	—	—	1	9
Dehnsen	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	4
Gr.-Freden	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	5
Kl.-Freden	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	2
Meimershausen	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Everode	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Ohlenrode	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Zus. auf dem Lande	1	10	12	3	9	1	—	3	9	13	42	20	11	9	19	23	13	12	12	6	12	16	18	18	28	20	33	14	14	15	15	6	6	3	1	5	2	453
		38							183											232																		
		135							273											532																		
Zus. im ganzen Gebiet	19	37	42	24	14	7	5	6	15	23	75	32	22	15	23	25	15	15	13	6	17	41	43	48	89	68	69	31	24	24	24	13	9	9	4	9	4	940

Tabelle VII. Typhus 1923.

Beruf der Erkrankten.

	Stadt			Land			Aus d. ganzen Gebiet		
	selbst ausübend	Angehörige von solchen	Zusammen	selbst ausübend	Angehörige von solchen	Zusammen	selbst ausübend	Angehörige von solchen	Zusammen
Fabrikarbeiter in Alfeld	66	130	196	51	108	159	117	238	355
Bahnarbeiter	2	4	6	3	16	19	5	20	25
Sonstige Arbeiter in Alfeld	7	9	16	4	9	13	11	18	29
Handwerker in Alfeld	24	26	50	6	4	10	30	30	60
Dienstmädchen, Waschfrau	27	3	30	23	—	23	50	3	53
Näherin, Kindermädchen	4	—	4	5	—	5	9	—	9
Buchhalter, Kontoristen	16	9	25	—	—	—	16	9	25
Beamte	13	24	37	3	7	10	16	31	47
Kaufleute	16	18	34	4	7	11	20	25	45
Fabrikanten	—	5	5	—	—	—	—	5	5
Lehrer	5	21	26	—	7	7	5	28	33
Techniker	6	4	10	—	2	2	6	6	12
Landjäger, Polizeibeamte	1	4	5	—	—	—	1	4	5
Verkäufer in offenen Geschäften	3	3	6	—	—	—	3	3	6
Pflegepersonal	3	—	3	—	—	—	3	—	3
Reisende, Agenten, Rechtsanwalt, Tierarzt usw.	12	30	42	—	—	—	12	30	42
Ohne Beruf und unbekannt	7		7	36		36	—	—	43
Landwirte	—	—	—	14	40	54	14	40	54
Landwirtschaftl. Arbeiter	—	—	—	9	6	15	9	6	15
Knechte	—	—	—	2	—	2	2	—	2
Fuhrleute	—	—	—	1	1	2	1	1	2
Gastwirte	—	—	—	1	7	8	1	7	8
Fabrikarbeiter Zeche Desdemona	—	—	—	6	22	28	6	22	28
Fabrikarbeiter Zeche Hohenzollern	—	—	—	—	3	3	—	3	3
Arbeiter, im Dorf beschäftigt	—	—	—	2	13	15	2	13	15
Arbeiter, sonst außerhalb, nicht in Alfeld, beschäftigt	—	—	—	5	—	5	5	—	5
Handwerker, im Ort besch.	—	—	—	10	17	27	10	17	27
Handwerker, außerhalb, nicht in Alfeld beschäftigt	—	—	—	2	1	3	2	1	3
Zusammen	205	290	502	151	270	457	356	560	959
	+ 7			+ 36				+ 43	

Tabelle VIII. Typhus 1923.

Datum der ersten Erkrankung in den einzelnen Orten.

	Vorperiode	Periode I.	Periode II.	Periode III.
Alfeld	25.XII. 1922.	10. VI.	30. VI.	8. X.
Langenholzen	—	2. VII.	31. VII.	12. X.
Sack	—	13. VI.	15.VIII.	19. X.
Eimsen	—	—	3. VIII.	10. X.
Hörsum	—	20. VI.	1. VIII.	1. XI.
Föhrste	—	13. VI.	4. VIII.	7. X.
Röllinghausen	—	—	14.VIII.	19. X.
Warzen	—	15. VI.	1. VIII.	1. XI.
Gerzen, Dorf	25.XII. 1922	12. VI.	3. VIII.	6. X.
do. Buchenbrink	—	5. VII.	11.VIII.	16. XI.
Imsen	—	—	—	7. X.
Wispenstein	—	—	—	7. XII.
Limmer	—	—	1. VIII.	2. X.
do. Godenau	—	17. VI.	—	17. XI.
Hoyershausen	—	15. VI.	13.VIII.	9. XI.
Lübbrechtsen	—	—	15. IX.	11. X.
Rott	—	—	—	28. X.
Wettensen	—	11. VI.	13.VIII.	20. X.
Gr.-Freden	—	5. VII.	—	13. XI.
Kl.-Freden	—	—	—	4. XII.
Everode	—	—	—	5. XII.
Ohlenrode	—	—	—	9. XII.
Dehnsen	—	22. VI.	—	7. XI.
Meimershausen	—	—	23.VIII.	—

Alter und Geschlecht der Erkrankten.

Alter	Vorperiode		Periode I.		Periode II.		Periode III.		Epidemie		Zus.
	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	
0—5	—	—	4	3	8	15	31	21	43	39	82
6—13	2	—	12	11	20	41	51	61	83	113	196
14—20	2	3	17	15	37	36	64	61	118	112	230
21—30	3	5	5	18	16	23	45	55	66	96	162
31—40	—	—	4	18	11	31	17	32	32	81	113
41—50	1	1	7	8	4	10	12	29	23	47	70
51—60	1	1	5	4	7	8	11	20	23	32	55
über 60	—	—	1	1	3	3	6	7	10	11	21
unbek.	—	—	1		—	—	—	—	—		1
Sa.	9	10	55	78	106	167	237	286	398	531	930

Von 100 Typhuskranken waren		Stadt	Land
Arbeiter	resp. Angehörige von solchen	43*)	56**)
Handwerker	resp. Angehörige von solchen	10	9
Beamte	resp. Angehörige von solchen	7	–
Buchhalter, Kontoristen	resp. Angehörige von solchen	3	–
Kaufleute		7	–
Lehrer		5	—
Dienstmädchen		6	5
Landwirte		—	12
Landwirtschaftliche Arbeiter		—	8

*) Davon Fabrikarbeiter 38.

**) Davon in Alfeld beschäftigt 38.

Es kommen auf 100 Typhuskranke in der Stadt:

in der 1. Periode: 42 Arbeiter, 8 Handwerker, 7 Dienstmädchen, 24 Personen aus den besseren Ständen (oder Angehörige von solchen);

in der 2. Periode: 60 Arbeiter, 11 Handwerker, 6 Dienstmädchen, 14 Personen aus den besseren Ständen (oder Angehörige von solchen);

in der 3. Periode: 40 Arbeiter, 10 Handwerker, 5 Dienstmädchen, 27 Personen aus den besseren Ständen (oder Angehörige von solchen);

auf dem Land:

in der 1. Periode: 55 Arbeiter, 11 Handwerker, 0 Landwirt, 0 landwirtschaftlicher Arbeiter (oder Angehörige von solchen);

in der 2. Periode: 52 Arbeiter, 10 Handwerker, 13 Landwirte, 3 landwirtschaftliche Arbeiter (oder Angehörige von solchen);

in der 3. Periode: 58 Arbeiter, 8 Handwerker, 13 Landwirte, 5 landwirtschaftliche Arbeiter (oder Angehörige von solchen).

Tabelle IX. Typhus 1923.

Von 34 Erkrankungen der Leinestraße entfallen auf die Vorperiode 4, auf die 1. Periode 8, auf die 2. Periode 0, auf die 3. Periode 22.
Von 27 Erkrankungen des Rodenkamp entfallen auf die Vorperiode 3, auf die 1. Periode 3, auf die 2. Periode 7, auf die 3. Periode 14.
Von 24 Erkrankungen der Winzenburger Straße entfallen auf die Vorperiode 1, auf die 1. Periode 3, auf die 2. Periode 18.
Von 30 Erkrankungen der Parkstraße entfallen auf die Vorperiode 1, auf die 1. Periode 13, auf die 2. Periode 3, auf die 3. Periode 13.
Von 15 Erkrankungen der Bismarckstraße entfallen auf die Vorperiode 1, auf die 1. Periode 4, auf die 2. Periode 0, auf die 3. Periode 10.
Von 9 Erkrankungen der Hildesheimer Straße entfallen auf die Vorperiode 2, auf die 1. Periode 3, auf die 2. Periode 2, auf die 3. Periode 2.
Von 17 Erkrankungen der Holzerstraße entfallen auf die Vorperiode 2, auf die 1. Periode 4, auf die 2. Periode 1, auf die 3. Periode 10.
Im Hause Wallstraße Nr. 3 trat Typhus auf am 8. II., 28. II., 13. VIII., 14. VIII. und 25. XII.
Im Hause Rodenkamp Nr. 15 trat Typhus auf am 20. II., 17. VIII., 24. XI.
Im Hause Bismarckstraße Nr. 49 trat Typhus auf am 23. VI., 30. VI., 23. X., 21. XI., 30. XI.
Im Hause Winzenburger Straße Nr. 22 trat Typhus auf am 10. VII., 3. VIII., 29. X.
Im Hause Heinzestraße Nr. 5 trat Typhus auf am 13. VI., 22. XI., 29. I.
Im Hause Holzerstraße Nr. 35 trat Typhus auf am 30. V., 14. VI., 18. VI.
In den Nachbarhäusern Bismarckstraße Nr. 35, 34, 36, 37 trat Typhus auf am 23. III., 14. VI., 5. VII., 26. X., 22. XI., 24. XI.
In den Nachbarhäusern Antonienanger 17b, 19, 19c trat Typhus auf am 8. VI., 18. VIII., 26. XI.
Im Dorfe Föhrste im Haus Nr. 69 trat Typhus auf am 20. VI., 1. VIII., 17. XII.
Im Dorfe Föhrste im Haus Nr. 68 trat Typhus auf am 12. IX., 26. XI., 12. XII., 22. XII.
Im Dorfe Gerzen im Haus Nr. 38 trat Typhus auf am 25. XII. 1922, 5. XI. 1923.
Im Dorfe Gerzen im Haus Nr. 75 trat Typhus auf am 8. VII., 27. XI.
Im Dorfe Lübbrechtsen im Hause Nr. 14 trat Typhus auf am 28. VII., 20. IX., 15. IX., 25. IX., 5. X., 24. X., 12. XI.
Im Dorfe Hoyershausen im Haus Nr. 47 trat Typhus auf am 16. VI., 14. VIII.
Im Dorfe Sack im Haus Nr. 6 trat Typhus auf am 15. VIII., 21. IX., 23. IX., 8. XII.
Im Dorfe Sack im Haus Nr. 45 trat Typhus auf am 13. IX., 30. X., 29. XII.
Im Dorfe Limmer, Gut, trat Typhus auf am 1. VIII., 12. X., 10. XI.
Im Dorfe Limmer im Haus Nr. 7 trat Typhus auf am 30. VIII., 8. IX., 12. IX., 13. IX.
Im Dorfe Eimsen im Haus Nr. 17a trat Typhus auf am 12. VIII., 12. X.
Im Dorfe Eimsen im Haus Nr. 59 trat Typhus auf am 3. VIII., 23. XI.
Im Dorfe Eimsen im Haus Nr. 12 trat Typhus auf am 17. VIII., 14. IX.
Im Dorfe Eimsen in Haus Nr. 57 trat Typhus auf am 24. IX., 30. XI., 25. XII., 12. I.

In Alfeld	Zahl der Erkrankungen	Zahl der befall. Straßen	Zahl der befall. Häuser	Hiervon waren in der vorangehenden Periode befallen Straßen	Häuser
in der Vorperiode	18	12	17	—	—
in der 1. Periode	97	35	69	9	2
in der 2. Periode	90	34	70	22	7
in der 3. Periode	300	54	86	40	33

in der Stadt weit weniger als auf dem Lande. Es hängt dies damit zusammen, daß es sich auf dem Lande fast ausschließlich um Kontakt, der vorwiegend durch die Arbeiter in den Betrieben vermittelt wurde, in der Stadt hauptsächlich um eine Trinkwasserepidemie handelte, die natürlich die Gesamtbevölkerung mehr befiel.

In beruflicher Beziehung zeigen die einzelnen Perioden in der Stadt wie auf dem Lande zwar keine ausschlaggebende aber immerhin beachtenswerte Unterschiede. So ist der Prozentsatz der an der Epidemie beteiligten Arbeiter in der Stadt in den einzelnen Perioden 42—60 und 40. Vermutlich haben in der 2. Periode sich mehr die Kontaktübertragungen geltend gemacht, bei der natürlich der Verkehr der Arbeiter in den Werken eine größere Rolle spielte. Dementsprechend ist auch der Anteil der sozial besser gestellten Volksschichten in der 2. Periode erheblich geringer als in der 1. und 3. Periode. Der Prozentsatz beträgt nur 14 gegen 24 und 27 der 1. und 3. Periode.

Für das Land ist besonders ein Unterschied in bezug auf Beteiligung der einzelnen Berufe beachtenswert, nämlich der, daß in der 1. Periode die Landwirte und ihre Arbeiter gar nicht betroffen wurden. Auch in den späteren Perioden ist die Beteiligung dieser Berufskreise keine erhebliche. Es sind auch nur einzelne Dörfer, in denen diese Kreise ergriffen werden. Den Ausgangspunkt der Epidemie von 1923 haben wir in den Kreisen der Landwirstchaft nicht zu suchen.

Das Verhältnis der im Beruf stehenden Personen und Angehörige von solchen beträgt bei den Erkrankten 1 und 1,6 in Stadt und Land und die einzelnen Perioden zeigen hierin keine nennenswerte Unterschiede. Berücksichtigt man Zahl der Familienmitglieder und bedenkt man, daß auch häufig aus den Familien mehrere Mitglieder einen Beruf ausüben, so bieten diese Zahlen nichts Ungewöhnliches.

In Alfeld verteilen sich die Erkrankten über den ganzen Stadtbezirk, auch im Beginn jeder einzelnen Periode der Epidemie. Sie häufen sich im alten Stadtteil, im Kern der Stadt, dessen Bebauung eine dichte und die Wohnungsenge eine große ist. Hier ist keine Straße von Typhus frei geblieben und in manchen Straßen kaum ein Haus. Es wurden insgesamt 59 Straßen und 300 verschiedene Häuser von Typhus befallen. Es gibt aber in der Stadt gewisse Straßen und in den Straßen gewisse Häuser, in denen der Typhus häufiger aufgetreten ist. Diese Häufung von Erkrankungen in einzelnen Häusern und Nachbarhäusern erfolgt aber nicht gleichzeitig, sondern meistens nacheinander, oft mit wochenlangen Pausen zwischen den einzelnen Fällen, so daß es sich in der Regel um eine Kette von Kontaktfällen handelt, die oft schon in der Vorperiode beginnt.

Das gleiche aber in verstärktem Maße beobachten wir in den Dörfern. Die 453 Typhusfälle des Landes spielen sich in 269 Häusern ab.

Das Nacheinanderauftreten des Typhus in Stadt und Land läßt die Tabelle IX erkennen.

Was war die Ursache der Epidemie? Ich habe schon meine Ansicht darüber weiter oben ausgesprochen.

Um eine reine Trinkwasserepidemie wie 1884 kann es sich nicht gehandelt haben. Dagegen sprach das gleichzeitige Auftreten des Typhus in so vielen Dörfern; außerdem hatten zu viele Anfangskranke nichts mit der Alfelder Wasserleitung zu tun. Auch eine reine Kontaktepidemie, wie im Jahre 1909 mußte abgelehnt werden. Dagegen sprach die große Zahl der Erkrankten und vor allem der 3 malige explosionsartige Ausbruch. Ein Blick auf die Erkrankungskurve zeigt, daß diese Kurve mit ihren drei steilen Anstiegen, mit ihrem Wechsel zwischen Wellenberg und Wellental nicht einer Kontaktepidemie angehören kann.

Es ist behauptet worden, die Epidemie 1923 sei eine Milchepidemie, ausgegangen von der Sammelmolkerei Alfeld. In diesem Sinne äußert sich in einer Arbeit über die Epidemieologie des Typhus in Alfeld Dr. *Gottstein*, der vom Ministerium für Volkswohlfahrt am 27. XII. 1923 als leitender Arzt des Seuchenlazaretts nach Alfeld entsandt worden war. Dr. *Gottstein* war jedoch nicht in der Lage, eingehende eigene Ermittlungen vorzunehmen, sondern war zum größten Teil auf Mitteilungen von anderer Seite angewiesen.

Eine Milchepidemie lehne ich ab, und zwar aus folgenden Gründen: Ganz abgesehen davon, daß die Sammelmolkerei ganz einwandfrei arbeitet, auch die eingelieferte Vollmilch pasteurisiert und die Milchkannen mit Dampf und heißem Wasser ab- und ausgebrüht werden und daß die meisten Anfangskranken mit der Molkerei weder als Lieferanten noch als Konsumenten in Beziehung stehen, spricht vor allem das dagegen, daß so wenige Personen aus der Landwirtschaft erkrankt sind. Zwar trinkt der Bauer keine durch die Molkerei gegangene Vollmilch, und Magermilch erhielt er von der Molkerei nicht zurück, aber er bezog doch Butter und Käse von seiner Molkerei und hantierte mit den Kannen. Außerdem läßt sich gerade für diese wenigen Personen aus landwirtschaftlichen Kreisen ätiologisch der Typhus auf andere Ursachen zurückführen.

Nun schien für eine Molkereiepidemie zu sprechen, daß Typhusgebiet und Molkereigebiet sich deckten. Das ist richtig, aber nur zum Teil. Das Dorf Wispenstein, das täglich 400 l Milch an die Molkerei lieferte, hatte nur 1 Typhusfall und den erst am 7. XII., also fast am Ende der Epidemie. Ganz besonders wurde für die Molkereiepidemie geltend gemacht, daß der Ort Dehnsen, der keine Milch nach Alfeld liefert, sondern an die Molkerei in Brüggen, und der umgeben ist von Orten der Alfelder Molkerei mit vielen (?) Typhuserkrankungen, nahezu frei von Typhus geblieben ist. (Dehnsen hatte nur 5 Erkrankungen, Wettensen 9, Limmer 36, Hoyers-

hausen 22.) Aber die der Molkerei angeschlossenen Orte Wipsenstein und Rott hatten auch nur 1 resp. 5 Typhusfälle. Die Frage muß überhaupt so gestellt werden: Was war die Ursache für jede der 3 Typhusschübe innerhalb der großen Epidemie. Die 1. Periode muß, wenn man Übereinstimmung von Typhusgebiet und Molkereigebiet als Beweis für die Annahme einer Molkereiepidemie aufführen will, vollständig ausscheiden, denn hier decken sich beide Gebiete gar nicht. Die der Molkerei angeschlossenen Dörfer Eimsen, Limmer, Rott, Röllinghausen, Wispenstein haben in der ersten Periode überhaupt keinen Typhusfall. Bei der 2. Periode sind Rott und Wispenstein unbeteiligt und im Dorf Imsen trat nur eine Erkrankung am Ende der Periode auf und in Wettensen 3 Einzelfälle, die auf einen früheren Einschleppungsfall aus Alfeld zurückzuführen sind. Erst im Laufe der 3. Periode sind alle Orte des Molkereigebietes vom Typhus befallen. Aber auch für die 3. Periode muß die Annahme einer Molkereiepidemie abgelehnt werden. Die in Alfeld verkaufte Vollmilch war pasteurisiert. Eine größere Zahl der Alfelder Anfangskranken dieser Periode hat überhaupt keine Milch getrunken. Käse und Butter wurde aus hoch pasteurisierter Milch hergestellt und es wurde gerade damals auf die Durchführung der Erhitzung der Milch auf 65° besonders geachtet. Butter und Käse gehen, soweit sie nicht in Alfeld und Umgegend verzehrt werden, in großen Mengen nach Hannover, Goslar und in das Industriegebiet am Rhein und Ruhr. Es hätte dann auch an diesen Orten eine Massenerkrankung an Typhus wie in Alfeld einsetzen müssen. In Goslar ist um jene Zeit überhaupt kein Typhusfall vorgekommen. Im ganzen Regierungsbezirk Hannover sind nur 3 Typhuserkrankungen bekannt geworden, die mit Alfeld in Zusammenhang gebracht werden können. Es handelt sich aber hier um Kranke, die in Alfeld gewesen waren. Im Rhein- und Ruhrgebiet sind Massenerkrankungen an Typhus nicht vorgekommen.

Nun ist aber festgestellt worden, daß damals in 4 Fällen beim Versenden von Butter und Käse nach außerhalb an Private (nicht direkt aus der Molkerei) Typhus verursacht ist. Hier können aber Molkereiprodukte beim Einpacken infiziert worden sein. Diese Fälle sind überhaupt Einzelfälle. Es sind kleine Episoden innerhalb der großen Epidemie, beweisen nichts für die Frage, ob die Molkerei Verursacher der Epidemie der einen oder der anderen Periode der Epidemie gewesen ist.

Ein anderes Lebensmittel als Ursache kommt auch nicht in Betracht. Es müßte ein Lebensmittel sein, das aus einer Quelle stammend, gleichzeitig an so vielen Orten genossen worden wäre, und zwar vorwiegend von Arbeiterfamilien (ich sage ausdrücklich von Familien). Solch ein Lebensmittel kenne ich nicht. Die Industriewasserleitungen zu beschuldigen, hieße den Tatsachen Gewalt antun, denn es sind gleichzeitig neben den

Arbeitern zu viele Personen erkrankt, die in gar keiner Beziehung zu den Industriewasserleitungen stehen.

Es bleibt also als Ursache nur die Alfelder Wasserleitung und Kontakt. Untersuchen wir zunächst, ob die Epidemie in Alfeld Stadt zu einem Teil auf Verseuchung der Alfelder Wasserleitung zurückgeführt werden kann und dann, ob die Erkrankungen in den Dörfern hiermit in Einklang gebracht werden können.

Die Alfelder städtische Wasserleitung ist Verunreinigungen ausgesetzt; sie führt sehr häufig Coli-Bakterien und im Quellgebiet der Leitung ist häufig Typhus aufgetreten. Die Vorbedingungen waren also gegeben.

Betrachten wir nun die ersten Erkrankungen der Epidemie. Scheiden wir die sicheren oder wahrscheinlichen Kontaktfälle aus, so bleiben 37 Fälle übrig, für die die Ursache der Erkrankung zu suchen ist.

Alter, Geschlecht und Beruf ergibt sich aus nachstehenden beiden Tabellen:

Tabelle X.

Jahre	Geschlecht m.	Geschlecht w.	Zus.
0—5	2		2
6—13	4	4	8
14—20	5	3	8
21—30	2	6	8
31—40		5	5
41—50	1	4	5
51—60	1		1
über 60	—	—	—
Zus.	15	22	37

Tabelle XI.

Dem Beruf nach waren	Selbstausübend	Angehörige von solchen	Zusammen
Fabrikarbeiter . .	7	14	21
Bahnarbeiter . . .		1	1
Sonstige Arbeiter .	.	1	1
Handwerker . . .		3	3
Kaufleute		1	1
Beamte	3	1	4
Fabrikant		1	1
Dienstmädchen . .	2		2
Verkäuferin	2	1	3
Zus.	14	23	37

An den einzelnen Tagen sind erkrankt: 3, 1, 5, 2, 6, 4, 7, 3, 3 Personen. Die Erkrankten wohnten in 20 Straßen und in 30 verschiedenen Häusern.

Wenn in einer Stadt wie Alfeld innerhalb von 10 Tagen 37 Personen an Typhus erkranken und diese Personen den verschiedensten Berufen und Altersklassen angehören und die Erkrankten sich unregelmäßig über die ganze Stadt verteilen und wenn die Wasserleitung Coli-Bakterienhaltiges Wasser zu führen pflegt, und wenn Milch oder ein anderes Nahrungsmittel als Ursache auszuschließen ist, so müssen wir Verseuchung der Trinkwasserleitung annehmen. Daß daneben noch Kontaktfälle von vorangegangenen Typhuserkrankungen laufen, ändert an der Sache nichts.

Beim Ausbruch der 2. Periode der Epidemie lag die Sache ebenso.

Es sind in der Zeit von 30. VII. bis 16. VIII. 35 Typhuserkrankungen in Alfeld vorgekommen. Hiervon müssen wir 5 Erkrankungen als Kontaktfälle aus der ersten Periode in Abzug bringen. Es bleiben 30 neue

Fälle. Diese zeigen in bezug auf Alter und Geschlecht, in bezug auf Beruf und Verteilung der Wohnungen im Stadtgebiet die gleichen Verhältnisse, wie sie bei Ausbruch der 1. Periode lagen. Ich nehme daher an, daß eine neue Verseuchung der Wasserleitung stattgefunden hat. Auch hier verbindet sich die Zahl der durch das Trinkwasser Infizierten mit der Zahl der durch Kontakt von früheren Kranken Infizierten.

Dasselbe wiederholt sich beim Ausbruch der 3. Periode, hier bleiben nach Abzug von 8 sicheren Kontaktfällen 31 Kranke. Ihr Alter, Geschlecht, Beruf und Verteilung ihrer Wohnungen ergibt sich aus nachstehenden Angaben:

Tabelle XII.

Jahr	Geschlecht		Zus.
	m.	w.	
0—5	2		2
6—13	4	2	6
14—20	5	5	10
21—30	2	3	5
31—40		3	3
41—50		3	3
51—60	1	1	2
über 60	—	—	—
Zus.	14	17	31

Tabelle XIII.

Dem Beruf nach waren	Selbstausübend	Angehörige von solchen	Zusammen
Fabrikarbeiter . .	4	9	13
Sonstige Arbeiter .	—	1	1
Bureaubeamte . .	1	1	2
Handwerker . . .	3	—	3
Beamte	—	7	7
Kaufmann	—	2	2
Molkereiverwalter .	—	1	1
Dienstmädchen . .	1	—	1
Nachtwächter . . .	1	—	1
Zus.	10	21	31

An den einzelnen Tagen erkrankten 2, 3, 1, 2, 4, 4, 6, 1, 8 Personen. Die Erkrankten verteilen sich über 23 Straßen und auf 30 Häuser.

Ich glaube daher mit Recht folgern zu dürfen, daß eine dritte Verseuchung des Trinkwassers stattgefunden hat, die den dritten Schub der Erkrankungen gebracht hat, deren Zahl sich wieder mit den Kontakfällen vereinigt.

Auch das dürfte als beweisend für die Annahme einer Trinkwasserverseuchung für die dreimaligen explosionsartigen Ausbrüche der Epidemie angesehen werden können. Die Chlorierung des Wassers, die schon beim Ausbruch der 1. Periode angeraten war, erfolgte erst am 15. XI. 2 Wochen später setzte prompt der Abfall ein und führte das Ende der Epidemie herbei.

Ich komme nun zum Auftreten des Typhus auf dem Lande, um zu untersuchen, ob dieses der Annahme einer 3 maligen Verseuchung der Alfelder Wasserleitung widerspricht. Ich kann mich mit einigen typischen Beispielen begnügen. Medizinal-Assessor Dr. *Meyer*, der zur Mithilfe bei der Bekämpfung des Typhus vom Ministerium für Volkswohlfohrt in das Seuchengebiet entsandt war, wird in einer besonderen Arbeit noch das Auftreten des Typhus in den einzelnen Orten eingehend erörtern.

In Föhrste, in dem es zu 82 Erkrankungen gekommen ist, entwickelte sich eine Epidemie, die gleichzeitig mit der Alfelder Epidemie beginnt. Es erkranken hier am 13. VII. eine Arbeiterfrau, deren Mann wie sie selbst im Orte arbeiten, dann ein Gastwirt am gleichen Tage, am 15. VII. seine Frau, zwei weitere Familienmitglieder am 20. und 26. VII. Am 17. VII. erkrankte eine Bahnwärterfrau. Alle diese Personen sind mit Bestimmtheit nicht in Alfeld infiziert, sondern wie man annehmen kann, durch Bacillenträger aus früheren Zeiten oder durch einen nicht bekannten Typhuskranken im Orte. Am 28. VII., also 15 Tage nach den ersten Fällen, erkrankte der 9jährige Sohn eines in der Leistenfabrik Fagus in Alfeld beschäftigten Arbeiters. Diese Erkrankung des 9jährigen Jungen ist doch wohl auf Kontakt von den im Ort befindlichen Typhuskranken, nicht von Alfeld aus, zurückzuführen.

Als in Alfeld der 2. Schub der Typhuserkrankungen, also die 2. Periode, beginnt, erkrankten in Föhrste vom 4.—18. VIII. 14 Personen, darunter die Frau eines Schlossers, der in Föhrste selbständig ist, die Frau eines in Föhrste beschäftigten Arbeiters, ein Bahnbeamter, ein zweiter Bahnbeamter und seine Frau, die Frau eines in Elze beschäftigten Arbeiters, die Frau eines in Freden beschäftigten Arbeiters, 7 Angehörige von in den Alfelder Fabriken beschäftigten Arbeitern und am 15. VIII. erst ein in der Korkfabrik in Alfeld beschäftigter Lehrling. Die Infektionsquelle der meisten dieser Kranken ist nicht in Alfeld, sondern im Orte selbst zu suchen, und beruht auf Kontakt im Dorfe. Sind doch darunter 2 Erkrankungen im gleichen Hause, in dem schon im Juni Typhus war. Diese Kontaktepidemie setzt sich dann ununterbrochen fort mit wöchentlich 1—3 Erkrankungen bis Ende Januar hin.

Im Dorfe Sack sind 57 Erkrankungen vorgekommen. Die Typhuskurve dieses Ortes verläuft ganz anders als die Alfelder. Keine der Erhebungen der Alfelder Typhuskurven wird mitgemacht. Die Sacker Typhuskurve hat während der ganzen Epidemie nur eine Erhebung, und zwar von Mitte September bis Anfang Oktober, also gerade zu der Zeit, als die Typhuserkrankungen in Alfeld besonders niedrig waren (s. hierzu Typhuskurve des Jahres 1923).

Zuerst erkrankten, und zwar am 13. VI., also zur Zeit, als in Alfeld die Epidemie einsetzte, ein in Sack wohnender, aber in Alfeld bei einem dortigen Meister beschäftigter Dachdecker. Er wird sich in Alfeld durch Wassertrinken infiziert haben. Dann erkrankten erst wieder am 15. VIII., also 2 Monate später, 2 nicht in Alfeld arbeitende Personen, die 8jährige Tochter einer Witwe und ein 7jähriger Landwirtssohn, dann am 28. VIII. eine nicht in Alfeld arbeitende Witwe, dann am 3. IX. ein Knecht bei einem Landwirt. Die Fälle Nr. 2, 3, 4, 5 sind wohl alle als Kontaktfälle von dem ersten Fall aus anzusehen. Dann setzte in Sack eine Lokalepidemie ein, die wie Medizinalassessor Dr. *Meyer* festgestellt hat, als eine Trinkwasserepidemie anzusehen ist, die auf eine Verseuchung des Gemeindebrunnens im Oberdorf zurückzuführen ist. Ihr schlossen sich später eine Reihe von Kontaktfällen an, die sich in Einzelfällen bis in den März 1924 hinein erstreckten.

In Wettensen handelte es sich bei der ersten Erkrankung um eine in Alfeld in Stellung befindliche Magd, die krank nach Wettensen kam, also um Einschleppung von Alfeld. Sie war in einem Typhushause in Alfeld in Stellung gewesen und erkrankte am 11. VI. Dann erfolgte eine Erkrankung eines Arbeiters der Papierfabrik in Alfeld am 13. VIII., eines Ortsschweizers am 10. IX., dann eines Arbeiters auf der Zeche Desdemona (Limmer-Godenau), dessen Tochter am 2. XI. Am 20. X. erkrankte die Frau eines Bergmanns der Zeche Desdemona, am 9. XII. eine Magd, welche in Alfeld in Stellung war und sich dort infiziert hatte, dann im Januar und März die Frau eines Arbeiters und ein Arbeiter der Zeche Desdemona.

Es handelt sich um Einzelfälle, die teils auf Einschleppung aus Alfeld, teils auf Kontaktübertragung im Ort beruhen.

In Röllinghausen sind 10 Erkrankungen vorgekommen, die sich auf $4^1/_2$ Monate verteilen. Die erste Erkrankung am 14. VIII. betraf die Tochter eines Landwirts. In ihrer Familie noch 4 Fälle am 10., 19. und 19. IX. und 19. X. Am 26. VIII. war der Sohn eines Arbeiters der Leistenfabrik in Alfeld erkrankt. Am 28. XII. erkrankte ein Landwirt, am 8. I. ein Arbeiter der Leistenfabrik in Alfeld und am 8. I. ein Fuhrmannssohn. Es handelt sich um eine Kette von Kontaktfällen. Der erste Fall ist vermutlich aus Alfeld eingeschleppt. Auch sonst mögen noch 1—2 Fälle auf Einschleppung aus Alfeld beruhen.

Ähnlich verlief der Typhus in Imsen mit 10 Erkrankungen vom 7. X. bis 17. XII.

In Eimsen, in dem 41 Personen in der Zeit vom 3. VIII. bis 12. I. erkrankten, betrafen die ersten Erkrankungen einen Arbeiter der Leistenfabrik in Alfeld am 3. VIII., einen Arbeiter der Papierfabrik in Alfeld am 4. VIII., dann eine Tischlerfamilie mit 4 Erkrankungen am 6., 6., 8. und 13. VIII., dann die Frau eines Arbeiters der Korkfabrik in Alfeld. Hier spielt sich die Typhusepidemie anders ab. Hier tritt der Typhus erst im Beginn der 2. Alfelder Typhusperiode ein, aber die Epidemie setzt dann mit großer Heftigkeit wie in Alfeld selbst und mit ihr gleichzeitig ein, klingt dann in Einzelfällen langsam ab. Die Einzelfälle ziehen sich bis vor Beginn der 3. Alfelder Periode hin. Dann wurde 3 Wochen lang keine Typhuserkrankung beobachtet und dann wiederholt sich die gleiche Epidemie vom 21. XI. bis 12. I. 1924. Es handelt sich also um spätere Einschleppung aus Alfeld, der sich eine lokale Epidemie anschließt.

In Hoyershausen war am 3. VI. ein Hochzeitsfest gefeiert worden. Von den 45 Hochzeitsgästen erkrankten vom 15.—20. VI. 9 Personen, von denen 6 aus Hoyershausen, 1 aus Göttingen, 1 aus einem Dorfe bei Hannover und 1 Dienstmädchen aus Alfeld waren. Was die Ursache dieser Epidemie war, konnte nicht ausfindig gemacht werden. Vom 13.—20. VIII. erkrankten 11 Personen, eine Arbeitertochter, deren Schwester und Mutter, eine Schneiderin, deren Schwester zu den erkrankten Hochzeitsgästen gehörte, dann 4 Kinder einer Bergmannsfamilie. Diese Augustepidemie hängt wohl ätiologisch mit der Hochzeitsepidemie zusammen, hat mit der Alfelder Augustepidemie nichts zu tun. Später waren noch einige Einzelfälle im November, Dezember und Januar.

Diese Beispiele erweisen, daß es sich auf dem Lande um keine einheitliche Epidemie handelt, für die eine gemeinsame Ursache wie Trinkwasser oder Sammelmolkerei vorhanden ist. Die Epidemie setzt sich aus einer Summe von selbständigen Einzelepidemien zusammen genau wie im Jahre 1909. Ätiologisch sind diese Epidemien in den einzelnen Dörfern zum Teil auf alte in den Dörfern wohnende Bacillenträger, zum Teil auf Einschleppung aus Alfeld durch dort beschäftigte Arbeiter zurückzuführen, wie es auch 1909 der Fall war. Ist in einem der Dörfer erst einmal der Typhus zum Ausbruch gekommen, so geht die sich daran schließende Epidemie ihren eigenen Gang, bestimmt und beeinflußt durch die lokalen Verhältnisse. In dem einen Dorfe bleibt es bei einer reinen Kontaktepidemie mit lauter Einzelfällen, in einem anderen häufen sich gelegentlich die Kontaktfälle und in einem 3 Dorfe kommt es zur Brunneninfektion und anderes mehr, genau wie im Jahre 1909. Von der großen Alfelder Epidemie sind aber fast alle insofern beeinflußt, als

immer wieder neue Einschleppungen von dort aus erfolgten. Diese Einschleppungen, die natürlich zur Zeit der Wellenberge am häufigsten sind, bewirken auch, daß die Gesamtheit aller Einzelepidemien auch ein dreimaliges Anschwellen des Typhus auf dem Lande erkennen läßt, während die Typhuskurve jedes einzelnen Dorfes sich gar nicht mit der Alfelder Typhuskurve mit ihrem dreimaligen Wellenberg und Wellental deckt.

Keine einzige der Dorfepidemien spricht gegen die Annahme einer dreimaligen Verseuchung der Alfelder Wasserleitung.

Die Einzelepidemien auf dem Lande und die Kontaktepidemie in Alfeld in Verbindung mit den 3 Trinkwasserepidemien in Alfeld führten schließlich zu einer Durchseuchung des ganzen Gebietes, wie sie wohl selten in einer Gegend beobachtet ist.

Auf die Maßnahmen, die zur Bekämpfung der Epidemie ergriffen worden sind und das, was die einzelnen Epidemien so gewaltig auswachsen ließ, will ich hier nicht eingehen.

Will aber Kreis und Stadt Alfeld in Zukunft vor derartigen Epidemien bewahrt bleiben, so muß in gleicher Weise vorgegangen werden, wie früher von *Robert Koch* und *Martin Kirchner* der Kampf gegen den Typhus im Westen unseres Vaterlandes organisiert worden ist. Ausfindigmachung der Typhusbacillenträger, Beseitigung der hygienischen Mißstände in Stadt und Land — also Schaffung einer einwandfreien Wasserleitung, Errichtung eines Krankenhauses, bessere Abwässerbeseitigung in Stadt und Land — das wären die Ziele und Aufgaben einer weisen Stadt- und Kreisverwaltung.

Lebensdauer und Berufsfähigkeit der Glasmacher.
Eine gewerbehygienische Studie.

Von
Dr. Gerbis,
Gewerbemedizinalrat in Erfurt.

Zu den hygienisch wichtigsten Arbeitsarten gehört die Arbeit in der Glasindustrie, insonderheit jene des Bläsers. Es finden sich hier eine Reihe von Gefahrenquellen zusammen: Staub, Gase, große Hitze, chemisch reizende Lichtstrahlen, schwere körperliche Arbeit und erhöhte Infektionsgefahr. Naturgemäß ist die Schwere der Arbeit ebenso wechselnd, wie die Gefährdung durch die anderen Einwirkungen, je nach Art der Erzeugung, der Bauart und dem Zustande der Hütte u. a. m. Die Arbeitgeber und ein Teil der älteren Arbeiter selbst nennen die Glasmacherarbeit zwar schwer, bestreiten aber durchaus eine gegenüber vergleichbaren anderen Industrien erhöhte Gesundheitsgefahr, sofern der Glasarbeiter sich verständiger Lebensführung bedient. Die Arbeitnehmerseite nennt die Glasmacherarbeit kurzweg mörderisch, behauptet, der Glasmacher werde frühzeitig zermürbt und sterbe in ungewöhnlich jungen Jahren.

Meine Absicht war, die Lebensdauer und Berufsfähigkeit der Glasmacher in unparteiischer Weise zu prüfen, und zwar auf Grund einer *Individualstatistik*, die es mir ermöglichen sollte, das Berufsschicksal möglichst zahlreicher Glasmacher zu ermitteln und aus deren Zusammenstellung ein einwandfreies Bild zu gewinnen. Durch freundliche Vermittlung des Herrn Regierungs- und Gewerberates Dr. *Denker* in Frankfurt a. O. fand ich die zuständigen Arbeitgeberkreise bereit, mir die Unterlagen zu verschaffen. Ich erhielt die Namen sämtlicher Glasmacher und Schmelzer, die in den letzten 10 Jahren in ihren Hütten beschäftigt waren, unter Angabe des Geburtstages, des Berufsbeginnes, des Verbleibes, der Arbeitsart, der Gründe etwaigen Ausscheidens oder Arbeitswechsels, der Invalidität oder des Todes. Die Listen wurden von dem Betriebsratvorsitzenden geprüft und gegengezeichnet.

Für jeden Glasmacher und Schmelzer wurde eine besondere Zählkarte angelegt. Durch deren alphabetische Ordnung vermied ich Doppelzählungen und konnte viele Leute wieder auffinden, die eine der befragten Hütten unbekannten Zieles verlassen hatten. Wo Vorname, Zuname und Geburtsdatum übereinstimmten, wurde Identität angenommen. Ausscheiden mußten etwa 50, deren Geburtstag nicht zu ermitteln war.

An doppelt und mehrfach Nachgewiesenen, die also in den 10 Berichtsjahren in verschiedenen Hütten gearbeitet hatten, ergaben sich 370. Nicht verwendet wurden die Aufstellungen einiger Hütten, die nicht über volle 10 Jahre berichten konnten, ebenso jene von Hütten, die dem übrigen Erhebungsgebiete räumlich zu fern lagen, als daß man nicht abweichende Verhältnisse hätte erwarten müssen. Die Erhebungen erstreckten sich auf die Jahre 1912—1922/23 und umfassen vorwiegend das Lausitzer und Thüringische Glasindustriegebiet sowie einige Hütten aus Freistaat und Provinz Sachsen.

Die mit der Anlage und Auswertung der Zählkarten verbundene Arbeit war beträchtlich. Da ähnliche Arbeiten aus anderen Industrien bisher meines Wissens nicht vorliegen, so sind Vergleiche erschwert. Gleichwohl halte ich das Ergebnis der Arbeit für bedeutsam, weil es auf besonders sorgfältig gewählten Unterlagen beruht.

In ihren Schicksalen verfolgt wurden im ganzen an Glasmachern und Schmelzern 3546 Leute, von denen 2291 Glasmacher und 82 Schmelzer noch in ihrem Berufe tätig sind. Die Aufstellungen von 37 Hohlglashütten und 11 Tafelglashütten gaben das Material. Die zahlreichen Rückfragen wurden bereitwilligst beantwortet, die Besichtigung von etwa 50 Glashütten gab mir den genügenden Einblick in die verschiedenen Arbeitsarten und Arbeitsbedingungen.

Tabelle I.
Gesamtübersicht nach Altersgruppen.

		Geburtsjahr												Zusammen
		1845 bis 1850	1851 bis 1855	1856 bis 1860	1861 bis 1865	1866 bis 1870	1871 bis 1875	1876 bis 1880	1881 bis 1885	1886 bis 1890	1891 bis 1895	1896 bis 1900	1901 und spät.	
1	Gesamtzahl	6	26	64	94	163	212	371	557	517	635	489	412	3546
2	Noch tätig in Blasarbeit	0	4	20	35	96	131	256	406	287	351	324	381	2291
3	Noch als Schmelzer	0	3	3	8	7	14	15	19	7	2	3	1	82
4	In anderer Hüttenarbeit	3	13	25	21	17	14	13	12	17	18	7	3	163
5	Angebl. noch Glasmacher	0	0	1	2	1	9	10	12	20	23	27	5	110
6	In anderen Berufen	0	0	1	7	5	9	17	17	29	40	32	8	165
7	Unbekannt abgewandert	0	0	4	4	21	18	27	45	82	117	53	9	380
8	Invalide geworden	1	2	1	0	1	2	0	2	2	0	1	0	12
9	Verstorben	2	4	9	17	15	8	17	11	11	5	8	4	111
10	Gefallen	0	0	0	0	0	7	16	33	62	79	34	1	232

Als „angeblich noch Glasmacher" werden gesondert aufgeführt alle, die zwar nach Angabe der Hüttenleitung und der Arbeitskollegen noch Glasmacher sind, aber nicht in einer der befragten Hütten. Die Zahl dieser Glasmacher wurde bei der Sterbestatistik berücksichtigt.

In andere Berufe übergetreten sind 158 Gesunde. Von ihnen haben sich 8 zur Eisenbahn, 13 zur Eisenindustrie, 36 zum Bergbau, 22 zu anderen Industrien gewendet, 9 wurden Angestellte, 9 Landwirte und

22 haben ein selbständiges Gewerbe begonnen; von diesen waren nur 3 im höheren Alter (55, 57, 59 Jahre).

Abgewandert sind im Laufe der 10 Jahre 375 Leute, über deren Ergehen 1922/23 nichts Sicheres bekannt war. Unter ihnen sind viele Ausländer, die zu Kriegsbeginn Deutschland verließen.

Wegen *Krankheit schieden* aus der Glasindustrie *aus*: 8 wegen Kriegsbeschädigung, 4 wegen Ohrenleidens, je einer wegen Herzleidens, Lungenleidens, rheumatischer Nervenentzündung, Augenleidens, ferner 2 wegen Schwächlichkeit, 8 wegen mangelnder Eignung und 13 auf eigenen Wunsch.

150 ehemalige Glasmacher und Schmelzer waren noch in der Hütte, nicht aber mehr in ihren Berufen tätig, und zwar 24 wegen Kriegsbeschädigung oder Unfallsfolgen, 17 infolge Beförderung zu Meistern, Aufsehern usw., 6 wegen Herzleidens, 18 wegen Lungenleidens, 6 wegen Erkrankung des Magens und Darms, 16 wegen Augenleidens, 47 wegen Alters, 16 wegen anderer Leiden.

Tabelle II.

Von den noch in der Hütte Arbeitenden haben den Bläserberuf aufgegeben (T = Tafelglas, H = Hohlglas):

		Geburtsjahr											
		1845 bis 1850	1851 bis 1855	1856 bis 1860	1861 bis 1865	1865 bis 1870	1871 bis 1875	1876 bis 1880	1881 bis 1885	1886 bis 1890	1891 bis 1895	1896 bis 1900	1901 und spät.
Infolge Beförderung . . .	(T)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	(H)	—	—	1	0	2	2	3	4	2	3	—	—
Wegen Verletzungsfolgen .	(T)	—	—	—	—	—	1	—	3	1	1	—	—
	(H)	—	—	—	1	—	1	1	3	6	4	2	—
Wegen Alters	(T)	1	—	1	4	2	3	—	—	—	—	—	—
	(H)	2	13	13	5	3	—	—	—	—	—	—	—
Wegen Augenleiden . . .	(T)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	(H)	—	—	4	6	3	—	—	—	1	1	—	1
Wegen Lungenleiden . . .	(T)	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—
	(H)	—	—	1	2	1	2	—	3	2	2	2	2
Kreislaufleiden	(T)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	(H)	—	—	2	—	—	—	1	—	1	1	1	—
Magen- und Darmleiden .	(T)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	(H)	—	—	1	1	1	—	2	—	—	1	—	—
Wegen anderer Leiden . .	(T)	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1	—	—
	(H)	—	—	—	1	1	2	3	—	1	4	2	—

In dieser Tabelle zeigen sich die Lungenleiden und die Erkrankungen der Kreislauforgane über alle Altersstufen annähernd gleichmäßig verteilt, während die „anderen Leiden“ in den jüngeren Jahren, die Augenleiden in den höheren Altersstufen überwiegen. Auch unter den wegen

Alters Ausgeschiedenen werden sich zweifellos noch Augenleidende befinden, die durch Starbildung an der Glasmacherarbeit gehindert werden. Nur bei 5 Leuten im Alter von 50—57 Jahren ist Starleiden ausdrücklich angegeben.

Die nicht mehr als Glasmacher Tätigen arbeiten als Glasbeschauer, Sortierer, Packer, Tonmüller, Portier, Tagelöhner, Hafenmacher, in Tafelglashütten auch als Rund- und Aufschneider, Streckgehilfen, Walzenträger.

Die noch berufstätigen Glasmacher und Schmelzer gemäß Tabelle I werden im folgenden in Beziehung gesetzt zur Gesamtzahl unter Einrechnung der „angeblich noch Glasmacher". Es setzt sich also in der folgenden Tabelle jede Ziffer der einzelnen Altersgruppen aus den entsprechenden Ziffern der in Tabelle I, Spalte 2, 3 und 5 Verzeichneten zusammen.

Tabelle III.

	Geburtsjahr											
	1845 bis 1850	1851 bis 1855	1856 bis 1860	1861 bis 1865	1866 bis 1870	1871 bis 1875	1876 bis 1880	1881 bis 1885	1886 bis 1890	1891 bis 1895	1896 bis 1900	1901 und spät.
Gesamtzahl . . .	6	26	64	94	163	212	371	557	517	635	489	412
2 + 3 + 5 noch Bläser	0	7	24	45	104	154	281	437	314	376	354	387
d. i. Prozent der Gesamtzahl	0	26,9	37,5	47,8	65,6	72,4	75,7	78,4	60,7	59,2	72,4	93,9

Der regelmäßig aufsteigende Hundertsatz erfährt im vorliegenden Falle eine Unterbrechung in den 3 Altersstufen 1886—1900 dadurch, daß in der Zeit des Kriegsausbruches viele wehrfähige Ausländer (Österreicher) abwanderten und jetzt nicht mehr bekannt sind. Zeichnet man die Hundertsätze in umgekehrter Altersfolge als Kurve, so ergibt sich ein rascherer Abfall von den Geburtsjahren 1861—1865 an, also bei den um 60 Jahre alten. *Bis um das 60. Lebensjahr aber bleibt mehr als die Hälfte aller Glasmacher berufsfähig.*

Tabelle IV beleuchtet Beziehungen zwischen Arbeitsfähigkeit schlechthin und Berufsfähigkeit als Glasmacher gesondert für Hohlglas und Tafelglas, daneben auch für Schmelzer. Sie ergibt, daß *die spezielle Berufsfähigkeit des Glasbläsers* im Durchschnitte *bei Hohlglasmachern 10 Jahre länger währt als bei Tafelglasmachern*, und daß für Schmelzer beides etwa zusammenfällt. Bei den Hohlglasmachern überwiegen die Glasmacher der Geburtsjahre 1861—1865 ihre ehemaligen, jetzt in Schonungsposten tätigen Arbeitskollegen noch im Verhältnisse von 70 zu 30, während das starke Überwiegen der noch Berufsfähigen in der Tafelglaserzeugung schon bei den Fünfzigjährigen aufhört, zweifellos infolge der durchschnittlich viel schwereren Arbeit des Tafelglasmachers, der zugleich infolge der wechselnden Tag- und Nachtarbeit ein aufreibenderes Leben hat.

Der älteste noch als Bläser tätige Tafelglasmacher ist nach meinen Unterlagen 62 Jahre alt, die 2 ältesten noch als solche tätigen Hohlglasmacher beide 72 Jahre alt; 14 weitere Hohlglasmacher haben bis über das 60. Lebensjahr hinaus regelmäßig als Bläser arbeiten können, davon 6 bis jenseits des 65. Jahres.

Tabelle IV.

	Geburtsjahr										
	1845 bis 1850	1851 bis 1855	1856 bis 1860	1861 bis 1865	1866 bis 1870	1871 bis 1875	1876 bis 1880	1881 bis 1885	1886 bis 1890	1891 bis 1895	1896 bis 1900
Hohlglas:											
Gesamt	2	17	42	50	103	118	230	384	266	334	285
Noch Bläser	0	4	19	35	92	111	220	374	252	318	278
Prozent	0	23,5	45	70	89,3	94	95,6	97,3	94,7	95,2	97,5
Noch in Hütte	2	13	23	15	11	7	10	10	14	16	7
Prozent	100	76,5	55	30	10,7	6	4,4	2,7	5,3	4,8	2,5
Tafelglas:											
Gesamt	1	0	2	5	9	25	39	35	38	35	46
Noch Bläser	0	0	1	0	4	20	36	32	35	33	46
Prozent	0	0	50	0	44,4	80	92,3	91,4	92,1	94,3	100
Noch in Hütte	1	0	1	5	5	5	3	2	3	2	0
Prozent	100	0	50	100	55,6	20	7,7	8,6	7,9	5,7	0
Schmelzer:											
Gesamt	0	3	4	9	8	16	15	19	7	2	3
Noch Schmelzer	0	3	3	8	7	14	15	19	7	2	3
Prozent	0	100	75	88,8	87,5	87,5	100	100	100	100	100
Noch in Hütte	0	0	1	1	1	2	0	0	0	0	0
Prozent	0	0	25	11,2	12,5	12,5	0	0	0	0	0

Invalide wurden in der Berichtszeit 11 Glasmacher und 1 Schmelzer, letzterer 56jährig durch Lungenleiden. Da *kränkliche Glasmacher* meist in *Schonungsposten* übernommen werden, so ist zu vermuten, daß *hierauf* die *geringe Zahl* der *Invalidisierungen* zurückführbar ist. Nicht selten wird beispielsweise ein Lungenkranker noch jahrelang nach Aufgabe des Bläserberufes in Nebenarbeit tätig sein, dann der fortschreitenden Erkrankung innerhalb der Krankenkassenzeit erliegen, ohne vorher invalidisiert worden zu sein.

Die Verteilung der 111 Todesfälle und der 11 Invalidisierungsfälle nach Altersgruppen und Todesursachen geht aus den Tabellen V und VI hervor. Unter den „Lungenleiden anderer Art“ ist ein 57jähriger angegeben, der an Kehlkopfkrebs starb, die anderen Todesfälle betreffen Lungenentzündung. Unter „Verletzungsfolgen“ sind auch Todesfälle durch Blutvergiftung infolge Wundinfektion verzeichnet. Die Tuberkulose als Todesursache verteilt sich über alle Altersstufen, ihr erlagen 29 von unter 40, 15 von über 40 Jahren. Das Maximum

liegt mit 17 Fällen im 4. Lebensjahrzehnt, also nach mindestens 16 Berufsjahren. Hieraus ist abzuleiten, daß die Tuberkulose in zahlreichen Fällen durch Berufseinflüsse oder berufliche Infektion (Glasmacherpfeife!) während der Arbeitszeit entstanden ist, denn fast ausnahmslos traten die Glasmacher sogleich nach Beendigung der Schulzeit in ihren Beruf ein. Auch in den Ursachen der Abkehr vom Bläserberufe in Tabelle IV haben wir die Lungentuberkulose ziemlich gleichmäßig über alle Altersstufen verteilt gefunden.

Aus den Todeszahlen habe ich die durchschnittliche Lebensdauer zu errechnen versucht, indem ich die Zahl der Todesfälle in den einzelnen Altersgruppen mit der mittleren Zahl der Altersjahre dieser Gruppe vervielfachte, das Ergebnis zusammenzählte und durch 111 teilte. Es ergab sich hieraus eine durchschnittliche *Lebensdauer von 43,95 Jahren.*

Tabelle V.
Todesfälle nach Lebensjahren geordnet.

	Alter in Jahren											
	bis 20	21 bis 25	26 bis 30	31 bis 35	36 bis 40	41 bis 45	46 bis 50	51 bis 55	56 bis 60	61 bis 65	66 bis 70	71 und mehr
a) Äußere Gewalt und Verletzungsfolgen	0	1	0	0	3	1	2	0	0	0	0	0
b) Altersschwäche	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
c) Tuberkulose	3	6	3	7	10	4	4	5	1	1	0	0
d) Lungenleiden anderer Art	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	0	0
e) Seuchen und Grippe	1	0	1	1	0	0	1	0	3	0	0	0
f) Magen- und Darmleiden	2	0	1	0	1	1	1	2	0	1	0	0
g) Erkrankungen an Herz, Adern, Nieren	0	1	0	1	1	2	0	1	2	4	1	0
h) Trunksucht u. Geistesstörung	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0
i) Andere Krankheiten	0	0	1	0	1	3	2	3	4	2	1	1

Tabelle VI.
Invalidisierungsfälle nach Lebensjahren geordnet.

	Alter in Jahren											
	bis 20	21—25	26—30	31—35	36—40	41—45	46—50	51—55	56—60	61—65	66—70	70 u. mehr
Gruppe a)	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„ b)	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1	—
„ c)	—	—	—	1	2	—	—	—	1	—	—	—
„ g)	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—
„ h)	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—
„ i)	—	—	—	1	—	—	—	—	—	1	—	—

Endlich habe ich in Tabelle VII die Zahl der in den einzelnen Altersgruppen Gestorbenen zu der Zahl der Lebenden nach Prozenten berechnet. Sicherheitshalber wurde die Berechnung getrennt mit Einschluß und Ausschluß der Abgewanderten aufgestellt. Die Tabelle zeigt

ein ziemlich starkes Ansteigen des Todesprozentes, beginnend bei den 1866—1870 Geborenen, also jetzt 51—56jährigen. Das Maximum liegt — abgesehen von den über 70jährigen — bei der nächstfolgenden Gruppe der 56—60jährigen.

Tabelle VII.

Zahl der Lebenden und der Verstorbenen in den einzelnen Altersgruppen.

Geburtsjahre	Verstorbene	Lebende insgesamt	%	Lebende ohne Abgewanderte	%
1845—1850	2	4	50	4	50
1851—1855	4	22	18,18	22	18,18
1856—1860	9	55	16,36	49	18,57
1861—1865	17	77	22,07	64	26,56
1866—1870	15	148	10,13	121	12,39
1871—1875	8	204	3,92	168	4,76
1876—1880	17	354	4,80	300	5,66
1881—1885	11	546	2,01	472	2,33
1886—1890	11	506	2,17	375	2,93
1891—1895	5	630	0,77	450	1,11
1896—1900	8	481	1,66	369	2,17
1900 u. später	4	408	0,98	386	1,03

Aus den mitgeteilten Berechnungen leite ich hinsichtlich der gestellten Frage folgende Schlüsse ab:

Der Altersaufbau der Glasmacher und Schmelzer ist nicht ungünstig. Zum Vergleiche wird daneben die Altersbesetzung gesetzt, die sich 1912 für den Reichsdurchschnitt der lebenden männlichen Bevölkerung und für jene aller industriellen Arbeiter des Regierungsbezirkes Frankfurt a. O., in dem die Mehrzahl der befragten Hütten liegt, ergab. Von je 100 standen im Alter von:

Jahren	Alle Männer des Reiches	Industriearbeiter, Regierungsbezirk Frankfurt a. O.	Glasmacher meiner Zählung
14—20	17,50	7,19 14,51	15,18
20—29	25,78	25,44	27,83
30—34	10,62	11,86	12,26
35—39	9,24	10,91	17,23
40—44	8,18	8,77	11,19
45—49	6,83	7,30	6,27
50—54	5,98	5,54	4,73
55—59	5,13	4,07	2,52
60—64	4,10	2,71	1,81
65—69	2,95	1,17	0,78
70 u. mehr	3,69	0,53	0,12

Ein mäßiges Absinken gegenüber der Gesamtheit der Industriearbeiter, ein stärkeres gegenüber dem Reichsdurchschnitt vom etwa

50. Lebensjahre an zeigt, daß die Lebensdauer im ganzen beim Glasmacher etwas verkürzt ist resp., daß ältere Leute verstärkt ausscheiden müssen. Hierfür ist neben den Anforderungen und Einflüssen des Berufes der verbreitete Alkoholismus zu einem nicht berechenbaren Teile verantwortlich zu machen.

Bis zum 60. Lebensjahre bleibt mehr als die Hälfte aller Glasmacher berufsfähig. *Bei Hohlglasmachern ist die Berufsfähigkeit um volle 10 Jahre besser als bei Tafelglasmachern.* Neben der durchschnittlich sehr viel schwereren Arbeit der Tafelglasmacher ist hierfür zweifellos von Bedeutung die unregelmäßige Schichtfolge der Arbeit, die den Tafelglasmacher abwechselnd zu Morgen-, Nachmittags- und Nachtarbeit zwingt. Das ist eine zermürbende Arbeitsweise, denn die Stoffwechselvorgänge im Körper verlaufen in vielen Dingen bei Tag und bei Nacht gegensätzlich; ein Wechsel von Tag- und Nachtarbeit ohne Gewöhnungszeiten greift hier störend ein.

Wir haben gegenüber 239 arbeitenden Tafelglasmachern 27 ehemalige in Schonungsposten = 11,8%, bei Hohlglasmachern stehen den 1703 Arbeitenden 128 = 6,9% in Schonungsposten gegenüber. Die aus dem Jahre 1882 stammende elsässische Statistik *Anackers* gibt ein durchschnittliches Lebensalter der Glasbläser von 38 Jahren an und fand nur 21,8% der Verstorbenen, die über 50 Jahre alt geworden waren. Demgegenüber habe ich mit 36,93% mehr als 50jährigen und mit einer durchschnittlichen Lebensdauer von 44 Jahren wesentlich günstigere Zahlen erhalten. Nach der Absterbeordnung der 70er Jahre betrug das mittlere Lebensalter der männlichen Bevölkerung Deutschlands 35,58 Jahre, der 80er Jahre 37,17, der 90er Jahre 40,56 (R. A. Bl. 1910, Nr. 5). Die von mir errechnete Zahl für Glasmacher steht in der gleichen aufsteigenden Linie. Das durchschnittliche Lebensalter der Tafelglasmacher gesondert zu errechnen, sind meine Zahlen zu klein.

Unter den 111 Todesfällen sind die Gefallenen nicht berücksichtigt, aber auch nicht die in andere Berufe oder unbekannt Abgewanderten. Beides hätte für meine Fragen Fehler ergeben.

Für Österreich ist als Sterblichkeit der männlichen Kassenmitglieder in Glasfabriken nach *Koelsch* in *Weyls* Handbuch der Hygiene, 2. Aufl., verzeichnet auf je 1000 Mitglieder im Alter von:

15—20 Jahren	4,7	Todesfälle, nach meiner Zählung	1,48
21—30 „	8,4	„ „ „ „	1,2
31—40 „	12,6	„ „ „ „	2,19
41—50 „	17,8	„ „ „ „	3,12
51—60 „	24,4	„ „ „ „	9,37.

Die Zusammenstellung ergibt für die Glasmacher meiner Erhebung so viel günstigere Zahlen, daß ich mir den Unterschied nicht erklären kann, es sei denn, daß die österreichische Statistik durch sehr ungünstige Umstände äußerst belastet ist (vgl. z. B. Lode- und Schwiedland, Das böhmische Schleiferland, Wien 1907).

44 Todesfälle sind durch Tuberkulose bedingt. Die Tuberkulosesterblichkeit in bestimmten Berufen nach *Oldendorff*, für Solingen berechnet, ergab an Zahlen für Schleifer im Durchschnitte 78,3, für Eisenarbeiter 59,0, Gesamtbevölkerung 46%, denen in meiner Zählung ein Durchschnitt von 39,6 gegenübersteht.

Es wäre natürlich abwegig, hieraus zu schließen, daß die Glasmacher einen besonders gesunden, besonders wenig zu Tuberkulose neigenden Beruf hätten. Es ist nicht zweifelhaft, daß die Tuberkulose im Glasmacherberufe eine bedeutende Rolle spielt. Unter den Ursachen hierzu ist neben der körperlich starken Beanspruchung die Schädigung durch Infektion, Staub, Gase und Hitze anzuführen.

Die Bauart und Betriebsweise der Hütten sind in der Zeit seit *Anackers* Ermittlungen (1857—1882) wesentlich verbessert, eine Anzahl bedeutsamer Erfindungen ist bekannt geworden. Das Widerwärtige, Ungesunde und übermäßig Anstrengende des Glasblasens mit der Mundpfeife ist unter den noch wirksamen Schädigungen in erster Reihe zu beseitigen. Hierfür steht die praktisch bereits bewährte pneumatische Glasmacherpfeife nach *Lippold-Lorentz* zur Verfügung. Andererseits wird das Mundblasen ersetzt durch die Flaschenblasmaschine nach *Owens*, *Schiller* und anderen, für das Röhrenziehen seit neuester Zeit durch das mechanische Verfahren nach *Libbey*, für das Tafelglas durch das Ziehverfahren. Wird auf diesem Wege fortgeschritten, dann muß eine wesentliche hygienische Besserung in Kürze erreichbar sein. Die Belüftungstechnik ist zu verbessern, die baulichen Anforderungen weiterhin zu verschärfen. So sah ich die Luftverhältnisse in alten Hütten durch Niederlegen von Zwischenwänden und Hinausrücken der Kühlöfen wesentlich verbessert. Weitgehende Automatisierung und Mechanisierung der Arbeit wird auch die Staubgefahren beim Mischen, Zerkleinern, Mengen usw. stark herabsetzen. Endlich ist das Verständnis zu fördern dafür, daß die regelmäßige Benutzung von Brausebädern nicht nur der Reinlichkeit dient, sondern in erster Reihe bei Hitzearbeitern die Bedeutung der Hautabhärtung besitzt, die für die Gesunderhaltung unerläßlich ist.

Mit der Verbesserung der Umwelts- und Arbeitsbedingungen wird auch die Trunksucht bekämpft. Fällt das durch die heiße Pfeifenluft hervorgerufene, ständige Trockenheitsgefühl im Munde fort, wird durch Arbeitserleichterung das Maß der Schweißausbrüche verringert, dann fällt ein Antrieb zum Trinken fort, ebenso wird der Glasmacher bei besseren Umweltsbedingungen nicht mehr aus dem Elend seiner übermäßigen Abspannung in die alkoholische Euphorie flüchten.

Eine Ausnahmegesetzgebung scheint nicht erforderlich, denn die vorhandenen gesetzlichen Bestimmungen werden bei zielbewußter und kraftvoller Durchführung genügen, um die unbedingt nötigen Verbesserungen allgemein einzuführen. Wenn die Arbeit mit der Mundpfeife in Kürze neuzeitlicheren und hygienischeren Arbeitsarten gewichen sein wird — eine Forderung, die unbedingt mit allem Nachdrucke erhoben werden muß —, dann entfallen auch Sondervorschriften zur Verhütung der Syphilisübertragung (Eintrittsuntersuchungen), die anderenfalls in Anbetracht der zunehmenden Verseuchung des Volkes nicht würden entbehrt werden können.

Der Grenzseuchenschutz im Regierungsbezirk Allenstein.

Von

Dr. **Karl Kutscher,**

Regierungs- und Medizinalrat in Allenstein (Ostpr.).

Die zufolge des Versailler Diktates wie eine Insel vom Reiche abgetrennte Provinz Ostpreußen ist von 3 Seiten von der slawischen Flut umbrandet. Dieser Umstand bedingt für Ostpreußen die ständige unmittelbare Gefahr der Seucheneinschleppung aus dem auch jetzt noch größtenteils verseuchten Osten. Die große Choleraepidemie des Jahres 1922 in Sowjetrußland kann zwar seit dem Sommer vorigen Jahres als erloschen betrachtet werden. Aber Pocken und besonders auch Fleckfieber herrschen bei unsern nächsten und entfernteren östlichen Nachbarn auch jetzt noch endemisch. Aus Polen sind z. B. 1923 insgesamt zwar nur etwa 400 Pockenerkrankungen mit 15 Todesfällen bekannt geworden, 1924 bisher 94 mit 15 Todesfällen. An Fleckfiebererkrankungen kamen dort indes im Jahre 1923 nach den amtlichen Meldungen insgesamt etwa 9500 mit rund 800 Todesfällen vor, davon in den dem Regierungsbezirk Allenstein benachbarten Gouvernements Warschau 615 und Bialystok 630 Erkrankungen. Für Januar 1924 sind bisher aus Polen 849 Fleckfieberfälle gemeldet. Ob diese Zahlen als zuverlässig betrachtet werden können, dürfte schwer festzustellen sein: Jedenfalls beweisen sie, daß ständig mit der Möglichkeit der Einschleppung dieser Seuchen nach Preußen gerechnet werden muß. Daneben treten im benachbarten Polen auch übertragbare Krankheiten auf, wie besonders Unterleibstyphus und Ruhr, deren Einschleppung durch den Grenzverkehr ebenfalls in Frage kommt. Diese Krankheiten besitzen aber insofern geringere Bedeutung, als sie auch in den preußischen Grenzbezirken endemisch vorkommen.

Der Regierungsbezirk Allenstein besitzt ausschließlich gegen Polen eine rund 270 km lange Landesgrenze, an der unmittelbar die 5 preußischen Grenzkreise Osterode, Neidenburg, Ortelsburg, Johannisburg und Lyck gelegen sind. Die Grenze führt auf große Strecken in den Kreisen Ortelsburg, besonders aber Johannisburg und Lyck durch ausgedehnte Wälder und wird deshalb hier als „grüne Grenze" bezeichnet. Im Laufe der Jahre nach dem Kriege, namentlich aber seit etwa vorigem Jahre, hat sich wieder an einzelnen Stellen der Grenze ein ziemlich lebhafter Grenzverkehr von und nach Polen entwickelt, der zur Zeit über 13 freigegebene Grenzübergänge geleitet wird. An diesen besteht ein unmittelbar durchgeführter Bahnverkehr vorläufig nur in Prostken, Kreis Lyck, mit der weiteren Verbindung auf polnischer Seite nach Grajewo und Bialystok. Die bei dem Grenzübergang

Groß-Koslau, Kreis Neidenburg, über die Grenze führende Bahn nach Soldau und weiterhin Warschau ist zur Zeit für den Durchgangsverkehr an der Grenze noch gesperrt.

Der Art und Bedeutung nach sind zu unterscheiden der sog. große, d. h. Ein- und Ausreiseverkehr von Polen nach dem Reich und umgekehrt und der sog. kleine Grenzverkehr. Letzterer beschränkt sich auf zeitlich eng begrenzte Übertritte zwecks Abwicklung von Geschäften in den Grenzorten oder vielfach auf das Aufsuchen der in unmittelbarer Nähe der Grenze gelegenen Arbeitsstätten. Dieser Verkehr hat allmählich einen ziemlich bedeutenden Umfang angenommen. Die Zahl der im Jahre 1923 im kleinen Grenzverkehr ein- und ausgereisten Personen betrug im Bezirk rund 131 000, davon über Prostken allein 36 000, über Dlottowen (Johannisburg) 70 000, Groß-Koslau 7000. Der große Grenzverkehr beschränkte sich in den ersten Jahren nach dem Kriege vorwiegend auf die Einreise von Flüchtlingen, sog. Rückwanderen und Heimkehrern (ehemaligen deutschen Soldaten). Sie suchten, größtenteils aus Rußland durch Polen kommend, viele mit ihren Familien, in der Regel mittellos, ihre deutsche Heimat wieder zu erreichen. Fast unbeschreiblich war besonders das Elend der deutschstämmigen Flüchtlingsfamilien, die während der großen russischen Hungerkatastrophe des Jahres 1922 an der Grenze eintrafen. Sie bedeuteten infolge ihrer völligen Verwahrlosung und gesundheitlichen Minderwertigkeit hinsichtlich der Seucheneinschleppung eine besonders ernste Gefahrenquelle. Die Zahl der Rückwanderer und Heimkehrer ist seit 1922 erheblich zurückgegangen. Seit dem Herbst 1921 findet auch wieder ein regelmäßiger Durchgangsein- und -ausreiseverkehr von und nach Polen statt, und zwar vorwiegend mit der Bahn über Prostken. Die Zahl der im großen Grenzverkehr im Jahre 1923 ein- und ausgereisten Personen betrug etwa 12 500, davon über Prostken allein über 9000.

Neben diesem kontrollierbaren Verkehr an den behördlicherseits zugelassenen Grenzübergängen vollzieht sich ein unerlaubter, daher unkontrollierter und in sanitärer Beziehung bedenklicher Verkehr über die sog. grüne Grenze. Er ist naturgemäß zahlenmäßig nicht zu erfassen, aber wahrscheinlich ziemlich erheblich. Im Jahre 1923 wurden als über die grüne Grenze gekommen im Hinterlande von der Landesgrenzpolizei 588 Personen aufgegriffen. Es ist indessen anzunehmen, daß die wirkliche Zahl der heimlich über die grüne Grenze gekommenen Personen erheblich größer gewesen ist. Die große, kaum zu überwindende Schwierigkeit der Überwachung dieses Verkehrs liegt in der langen ausgedehnten bewaldeten Grenze und den verhältnismäßig geringen verfügbaren Polizeikräften.

Eine geringe Rolle hat in den letzten Jahren der früher so bedeutende russisch-polnische Auswandererverkehr über die preußische Grenze gespielt. Während vor dem Kriege jährlich Tausende von Auswanderern durch Ostpreußen geleitet wurden, waren es 1921 etwa nur noch 200. In den letzten beiden Jahren stockte der Auswandererverkehr fast vollständig. Die Ursache hierfür ist, abgesehen von gewissen durch den Versailler Vertrag bedingten Erschwerungen für die deutschen Schifffahrtsgesellschaften, in erster Linie darin zu erblicken, daß Polen neuerdings den gesamten Auswandererverkehr über Danzig leitet.

Zu erwähnen ist schließlich noch eine besondere Art des Grenzverkehrs, nämlich derjenige der polnischen Saisonarbeiter, namentlich der sog. Kartoffelgräber. Sie kamen früher im Herbst zu Tausenden vielfach mit ihren Familien über die Grenze zur Kartoffelernte auf die großen Güter in den Grenzkreisen, um im November wieder nach Polen zurückzukehren. Diese Arbeiter bedeuteten naturgemäß eine nicht zu unterschätzende Seuchengefahr für den Bezirk, namentlich auch weil ihre Unterbringung auf den großen Gütern oft im engsten Verkehr mit den einheimischen Arbeitern erfahrungsgemäß nicht überall hygienisch einwandfrei war,

dann aber auch, weil sie gern und häufig die Arbeitsstellen wechselten und sich deshalb leicht einer sachgemäßen gesundheitlichen Beaufsichtigung entzogen. Der Grenzübertritt dieser polnischen Saisonarbeiter hat im Jahre 1923 fast ganz aufgehört, weil Polen die Grenze für Arbeiter gesperrt hatte und der schlechte Stand der deutschen Valuta die Leute nicht anlockte.

Mit Rücksicht auf den geschilderten Grenzverkehr und seine Entwicklung sowie die in dem endemischen Auftreten von Pocken und Fleckfieber im benachbarten Polen zu erblickende ständige Seuchengefahr waren und sind noch besondere seuchenpolizeiliche Grenzschutzmaßnahmen für den Bezirk notwendig. Diese Maßnahmen in ihrer Gesamtheit sollen nicht nur Ostpreußen bzw. den Regierungsbezirk gegen die Seucheneinschleppung schützen, sondern mit Rücksicht auf den Durchgangsverkehr vieler Reisender auch das Reich selbst, so daß Ostpreußen gewissermaßen als Seuchenfilter wirkt.

Das Gerüst dieser Maßnahmen ist so aufgebaut, daß nach dem bewährten ersten Grundsatz der Kochschen Seuchenbekämpfung, wie er auch unter *M. Kirchners* Führung in den seuchengesetzlichen Bestimmungen durchgeführt ist, der Hauptwert zunächst auf die möglichst schnelle Erfassung und Unschädlichmachung aller, besonders aber der ersten etwaigen Krankheits- und Verdachtsfälle gelegt wird. Zu diesem Zweck werden im sog. großen Grenzverkehr grundsätzlich sämtliche Einreisenden einer ärztlichen Untersuchung auf ansteckende Krankheiten und Verlausung unterzogen. Im kleinen Grenzverkehr muß, wie sogleich bemerkt sein mag, auf diese Maßnahme bewußt verzichtet werden, weil sie diesen ganzen Verkehr bei der Eigenart, in der er sich abspielt, völlig unterbinden müßte und daher nicht durchführbar ist. Sie besitzt aber auch hier nicht die wesentliche Bedeutung wie bei weiter in das Land oder das Reich Einreisenden, weil der kleine Grenzverkehr sich fast ausschließlich auf die unmittelbare Nachbarschaft der Grenze selbst beschränkt und daher der Verbleib dieser Leute, die zudem in der Regel an demselben Tage nach Polen zurückkehren, leichter zu beaufsichtigen ist. Die weitere Durchführung der Schutzmaßnahmen erstreckt sich auf die Sanierung (Entlausung) der Verlausten, Zurückhaltung und Beobachtung — Quarantänisierung — etwaiger Kranker, Krankheits- und Ansteckungsverdächtiger, Desinfektion ihrer Kleidungs- und Ausrüstungsstücke, erforderlichenfalls Schutzpockenimpfung. Diese Maßnahmen sind im Laufe der Zeit noch dahin erweitert worden, daß nicht deutschstämmige Einreisende, die offensichtlich krank ankommen, sofern sie nicht nachweislich in Deutschland ärztliche Hilfe aufsuchen wollen, sowie Verlauste an Grenzübergängen, wo Entlausungseinrichtungen nicht in erreichbarer Nähe sind, an der Grenze unmittelbar sofort zurückgewiesen werden. Die Zahl der Abgeschobenen einschließlich Kranker betrug im Jahre 1923 etwa 200. Den

gesund und ungezieferfrei befundenen und den im großen Grenzverkehr sanierten Einreisenden wird hierüber ein ärztlicher Vermerk als Ausweis in ihre Papiere eingetragen. Ohne diesen Ausweis wird die weitere Einreise nicht gestattet. An der Bahnübergangsstelle Prostken werden Eisenbahnfahrkarten zur Weiterreise in das Inland an Ausländer nur verabfolgt, wenn sie mit solchem Ausweis versehen sind.

Für die Durchführung dieser Maßnahmen steht an den Grenzübergängen Prostken und Groß Koslau je eine Grenzsanierungsanstalt unter Leitung eines Kreisarztes bzw. Medizinalassessors (Kreisassistenzarztes) mit den erforderlichen Desinfektions-, Entlausungs- und Badeeinrichtungen zur Verfügung. In beiden Sanierungsanstalten sind Räume für die vorübergehende Unterbringung, Absonderung und Beobachtung zu sanierender, kranker und ansteckungsverdächtiger Personen vorhaden. In Prostken wird jetzt, nachdem die früher benutzte ehemals militärische Grenzsanierungsanstalt abgebrochen ist, seit dem Sommer vorigen Jahres die wieder aufgebaute, früher kriegszerstörte, vollständig nach neuzeitlichen hygienischen Grundsätzen eingerichtete Kontrollstation der Schiffahrtsgesellschaften, die vom Staat angemietet ist, als Sanierungsanstalt benutzt. Es können hier im Bedarfsfalle täglich rund 500 Personen saniert werden. Unterbringungsmöglichkeit besteht für 70 Personen. In Groß Koslau ist die Sanierungsanstalt in einer Holzbaracke untergebracht mit vorübergehender Unterbringungsmöglichkeit von 20 Personen. Die Anstalt in Prostken passierten im Jahre 1923: 55 Personen (1922: 72, 1921: 248), die Anstalt in Groß Koslau 1923: 364 Personen, (1922: 968, 1921: 1282.) Die weitaus meisten dieser zum großen Teil verlausten Personen wurden saniert. Seuchenkranke wurden unter den Untersuchten nicht gefunden, dagegen übertragbare Krankheiten und besonders auch Granulose. Ebenso wie in Prostken und Groß Koslau wird mit den Einreisenden an den übrigen Grenzübergängen verfahren. Hier werden die nächst erreichbaren Ärzte oder die zuständigen Kreisärzte zu den Untersuchungen herangezogen. An Stellen, wo Sanitätsbeamte der Schutzpolizei stationiert sind, untersuchen diese die einreisenden männlichen Personen zunächst auf Verlausung. Zu sanierende Personen, desgleichen kranke oder krankheitsverdächtige deutschstämmige Einreisende werden hier dem nächsten Krankenhaus überwiesen. Die in Betracht kommenden Kreiskrankenhäuser der Grenzkreise sind sämtlich mit Desinfektions- und Entlausungseinrichtungen versehen. Über die Zahl der hier untersuchten und sanierten Personen stehen zuverlässige Zahlen nicht zur Verfügung. Sanierte Personen, die ins Inland weiter reisen wollen, werden, soweit es sich um deutsche Rückwanderer, Heimkehrer, Flüchtlinge usw. handelt, zunächst zur Quarantänisierung einem der dem Reichskommissar für Flüchtlinge und Zivilgefangene unterstehenden

Heimkehrlager Eydtkuhnen (Bez. Gumbinnen) oder Heilsberg (Bez. Königsberg) unter polizeilicher Begleitung zugeführt. Nur ein kleiner Teil dieser Art Einreisenden, der nach der Heimkehrlagerordnung dort keine Aufnahme finden kann, bleibt zur Quarantäne im Übergangslager Prostken. Das Übergangslager Groß Koslau ist lediglich Durchgangsstation für die Sanierung und kurze vorübergehende Unterbringung Einreisender.

Wie bereits erwähnt, kommt ein großer Teil der Einreisenden nicht über die behördlich zugelassenen und kontrollierten Grenzübergänge, sondern über die grüne Grenze. Um möglichst alle diese Elemente zu erfassen, ist im ganzen Bezirk als bewährte und wichtige Maßnahme eine ausgedehnte regelmäßige polizeiliche Hinterlandkontrolle durch die Ortspolizeibehörden und die Landjäger organisiert. Diese Kontrolle wird einerseits an den Arbeitsstellen, vor allem den ländlichen ausgeübt. Andererseits wird namentlich in den Grenzorten den Gasthäusern, heimlichen Herbergen und ähnlichen Schlupfwinkeln ohne behördliche Genehmigung, ferner auch den Bahnhöfen in den Grenzkreisen besondere Aufmerksamkeit zugewandt. Außerdem wird die hinsichtlich der Ausländer und ausländischen Arbeiter bestehende Melde- und Legitimationspflicht der Arbeitgeber ebenfalls zur sanitären Überwachung der Ausländer nutzbar gemacht.

In ähnlicher Weise wird auch bei den sog. Kartoffelgräbern verfahren.

Man wird sich nun allerdings nicht der Hoffnung hingeben dürfen, daß es durch diese Maßnahmen des sanitären Grenzschutzes gelingen kann, ein Durchschlüpfen durch die Maschen des Schutznetzes sicher zu verhüten. Deshalb ist gerade in dem seuchengefährdeten Grenzgebiet die schnellste und sorgfältige Durchführung der Meldepflicht und die hierdurch ermöglichte sofortige Erfassung der ersten Krankheitsfälle im Hinterland eine der allerwichtigsten Grenzschutzmaßnahmen. Hier hat sich das an einzelnen Stellen schon früher geübte, seit dem vorigen Herbst im Bezirk allgemein eingeführte Verfahren der unmittelbaren Meldung aller meldepflichtigen Fälle bzw. Verdachts- und Todesfälle, nach dem Vorgang des preußischen Tuberkulosegesetzes seitens der Meldepflichtigen an die Kreisärzte ausgezeichnet bewährt. Dies Verfahren war hier notwendig geworden, weil unter den besonderen Umständen der eingeschränkten Postbestellung auf dem Lande und wegen sonstiger Schwierigkeiten bei den Ortspolizeibehörden die Meldungen nicht selten erst nach Verlust der für die erfolgreiche Seuchenbekämpfung kostbarsten Zeit in die Hand der staatlichen Gesundheitsbeamten gelangten. Jetzt erhalten die Kreisärzte sie durchschnittlich spätestens nach 24 Stunden. Soweit als irgend möglich erstatten die Ärzte außerdem die Meldungen in wichtigeren Fällen den Kreisärzten unmittelbar durch Fernsprecher. Zuweilen haben auch die Kreisärzte der benachbarten polnischen Kreise den preußischen Nachbarkreisärzten von dem Auftreten von Seuchen Mitteilung gemacht. Ebenso findet regelmäßig eine Benachrichtigung der benachbarten preußischen Kreisärzte unter-

einander statt. Von wie großer Bedeutung gerade die schnellste Erfassung der ersten Fälle ist, geht daraus hervor, daß die sämtlichen in den Jahren 1921 und 1922 im Bezirk aufgetretenen Fleckfieberfälle — 5 Einzelfälle — fast ausschließlich unkontrolliert über die Grenze gelangte polnische Arbeiter betrafen, bei denen es in verständnisvoller Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzten durch sofortiges behördliches Zufassen jedesmal gelungen ist, die Weiterverbreitung der Seuche in der Bevölkerung sicher zu verhüten. Im Jahre 1923 sind weder Fleckfieber noch Pocken im Bezirk aufgetreten, ebenso bisher nicht in diesem Jahre. Andererseits zeigt aber auch das trotz der verseuchten polnischen Nachbarschaft und des regen nachbarlichen Verkehrs seltene Vorkommen von Fleckfieber im Bezirk, daß die durchgeführten Grenzseuchenschutzmaßnahmen, wenn sie auch naturgemäß nicht lückenlos durchführbar sind, doch einen verhältnismäßig sicheren Schutzwall gegen die Einschleppung von Infektionen bilden, und daß der mit ihnen beschrittene Weg der richtige ist. Wir dürfen deshalb bestimmt hoffen, daß es bei ihrer weiteren Durchführung gelingen wird, auch weiterhin den Bezirk seuchenfrei zu erhalten.

Die Bedeutung der Schulzahnpflege für die öffentliche Gesundheitspflege.

Von
Prof. Dr. **Paul Ritter,**
Mitglied der Deputation für das Gesundheitswesen der Stadt Berlin.

Die Bedeutung kranker Zähne und Mundhöhlen für den menschlichen Organismus ist erst in den letzten Dezennien richtig gewürdigt worden. Man fing an zu erkennen, daß die Zahnheilkunde nicht auf den engen Kreis beschränkt bleiben konnte, der ihr bislang zugewiesen war, und daß ihr Arbeitsgebiet sich weiter erstrecken müßte als lediglich auf das Plombieren, Ausziehen und Einsetzen der Zähne.

Als eine der wichtigsten Aufgaben erschien es, die Frage nach Wesen und Entstehen der Zahncaries zu lösen. Dieses Ziel erreichte *Miller*, der als Schüler *Kochs* die Resultate der Bakteriologie für die Zahnheilkunde verwertete. In seinem Werke „Die Mikroorganismen der Mundhöhle" veröffentlichte *Miller* 1899 das Ergebnis seiner Forschungen, welche den Beweis lieferten, daß die Caries der Zähne als Infektionskrankheit anzusehen ist. Diese Auffassung ist bis heute von keiner Seite ernstlich widerlegt worden; sie bildete den Grundstein für eine erfolgreiche Therapie und die Erkenntnis der Folgeerscheinungen cariöser Zähne auf andere Organe sowie für eine energische Bekämpfung im Interesse der Volksgesundheit. Freilich, die Erwachsenen, deren Zähne zum größten Teile von der Caries bereits befallen waren, konnte man nicht mehr schützen; es galt also vorzubeugen, daß nicht auch die Zähne der Jugendlichen von ihr übermäßig befallen wurden: denn hier, im schulpflichtigen, nicht im reifen, Alter liegt die Quelle der Caries. Während des schulpflichtigen Alters kommen die bleibenden Zähne gesund zum Vorschein. Es ist daher notwendig, sie auch gesund zu erhalten. Das aber ist mit großen Schwierigkeiten verbunden; der ärmere, also gerade der größte Teil des Volkes, haben weder die Mittel noch die Einsicht hierzu. Es mußte, da es sich um eine Volkskrankheit handelt (96% aller Schulkinder hatten cariöse Zähne), im Interesse der öffentlichen Gesundheitspflege die Allgemeinheit eingreifen.

Hervorragende Hygieniker, in erster Linie der damalige Direktor der Medizinalabteilung im Ministerium des Innern, *Kirchner*, wandten ihr Interesse dieser Frage zu, und so wurde die Anregung zur Errichtung von Schulzahnpflegestätten gegeben, als deren wirksamste Form die Errichtung von Schulzahnkliniken galt. Auf einen Erfolg war nur zu

rechnen, wenn man das Übel an der Wurzel faßte, also mit der Sanierung der Mundhöhle und der Zähne in der Zeit begann, in welcher die bleibenden Zähne durchbrechen, d. h. in dem schulpflichtigen Alter des Kindes. Diese Anregung fiel auf fruchtbaren Boden. Aber schon damals betonte *Kirchner* die Wichtigkeit der Pflege der Zähne bereits im vorschulpflichtigen Alter.

Nachdem die Notwendigkeit der Errichtung von Schulzahnkliniken zur Hebung und Förderung der Volksgesundheit in den berufenen Kreisen einmal anerkannt war, bildete sich am 1. II. 1909 unter dem Vorsitz des Staatsministers *von Möller* das Deutsche Zentralkomitee für Zahnpflege in den Schulen mit dem Zweck, durch öffentliche Vorträge, durch allgemein verständliche Schriften und durch Artikel in der Tagespresse auf die Bevölkerung über den Wert der Zähne aufklärend zu wirken und vor allen Dingen mit Hilfe von staatlichen und städtischen Behörden, mit pekuniärer Unterstützung von Vereinen und Menschenfreunden, überall im Deutschen Reiche auf die Errichtung von Schulzahnkliniken hinzuarbeiten. Generalsekretär wurde der inzwischen verstorbene Dr. *Erich Schmidt*, sein Nachfolger Dr. *Konrad Cohn.* Das erste Lokalkomitee, nämlich das in Groß-Berlin, wurde am 23. II. 1909 begründet. Den Vorsitz übernahm Prof. Dr. *Kirchner*, das Amt des Generalsekretärs der Verfasser dieses Artikels, damals Stadtverordneter in Berlin. Unter der autoritativen Mithilfe *Kirchners* und nach in vielen Sitzungen der Stadtverordneten gegebenen Aufklärungen durch *Ritter* gelang es, die Mithilfe der Stadt für die Gründung von Schulzahnkliniken zu erzielen. Eine Reihe begüterter Mitbürger betätigte sich hervorragend durch Geldspenden, und so konnte am 20. VI. 1909 die erste Schulzahnklinik Berlins eröffnet werden. 1 Jahr später folgte die 2., dann später noch die 3. und 4. Berliner Schulzahnklinik. Außer diesen 4 Kliniken bestehen heute in Groß-Berlin folgende Schulzahnkliniken: In Charlottenburg, Wilmersdorf, Schöneberg, Lichtenberg, Neukölln, Steglitz, Zehlendorf, Treptow, in anderen Vororten Schulzahnpflegestätten. Im Oktober 1920 übernahm die Stadt Berlin die 4 Berliner Schulzahnkliniken in eigene Regie. Leider gelang es bei der schlechten Finanzlage der Stadt nicht, weitere Schulzahnkliniken, deren notwendige Zahl *Kirchner* von vornherein allein für Berlin auf 12—13 bezifferte, zu errichten.

Die Wichtigkeit und Bedeutung dieser Erfolge kann nicht hoch genug gewürdigt werden. Denn nicht nur durch Belehrung und Aufklärung soll die Schule an der Erweckung des Verständnisses für eine vernünftige Gesundheitspflege mitwirken, sondern auch durch die Tat. Die Körperpflege, wozu Mund- und Zahnreinigung in erster Linie gehören, soll in praktischer Form den Kindern nicht nur vorübergehend gezeigt, sie soll auch dauernd überwacht werden. Es ist anzuraten, daß schon in den Vorbildungsstätten für Lehrer auf den außerordentlichen Wert einer geordneten Zahn- und Mundpflege und deren Hilfsmittel hingewiesen wird, insbesondere darauf, daß gesunde bzw. ordnungsgemäß behandelte Zähne die erste Vorbedingung sind für die Gesunderhaltung des Magens, für die gehörige Ausnützung der dem Körper zugeführten Nahrung und somit für die Erhaltung der Gesundheit im allgemeinen. Magenstörungen, Blutarmut und Nervosität sollen durch gesunde Zahn- und Mundverhältnisse von frühauf vermieden werden. Jeder, der in der Armen- und

Krankenkassenpflege gearbeitet hat, weiß, welches Elend durch die mangelhafte Pflege der Kauorgane hervorgerufen wird, wieviel Volkskraft durch frühzeitigen Verlust der Arbeitsfähigkeit allein verlorengeht, in welchem Maße viele Menschen frühzeitig an Infektionskrankheiten zugrunde gehen.

Zwar ist die Schulzahnpflege trotz der Ungunst der Zeiten dank der energischen Arbeit des Deutschen Zentral-Komitees für Schulzahnpflege jetzt in ganz Deutschland verbreitet; es bedarf jedoch noch weiterer Anstrengungen, damit im Sinne *Kirchners* überall im Deutschen Reiche diese Institution als ein wichtiges Glied der öffentlichen Gesundheitspflege, speziell der Schulgesundheitspflege, anerkannt und gefördert werde.

Die Sorglosigkeit, mit welcher man früher die Organe der Mundhöhle und ihre Erkrankungen betrachtete, hat sicherlich daran schuld, daß besonders eine Reihe von Erkrankungen in ihrem Entstehen falsch gedeutet wurde. Ein Beispiel hierfür ist die sog. Ätherpneumonie, die zweifellos eine Autoinfektion von der Mundhöhle aus ist. Nach *Flügge* können von Schulkindern mit akuten entzündlichen Prozessen an den Zähnen Ansteckungen verschiedener Art ausgehen. „Solche Kinder fahren fortgesetzt mit dem Finger an die schmerzende Stelle, wischen den Finger an der Kleidung oder am Taschentuch ab, stehen fortwährend in Berührung mit andern Kindern und übertragen daher leicht Excretteilchen auf diese. So können bei andern Kindern Furunkel, rosenartige Entzündungen, Halsentzündungen usw. entstehen, wenn diese alle zufällig geeignete Eintrittspforten darbieten. Manche ärztliche Erfahrungen haben schon auf ein auffälliges Nacheinander von Zahnabsceß, Furunkeln, Halsentzündungen in derselben Familie hingewiesen, die offenbar durch Verschleppung der ursprünglich in den Zähnen wuchernden Kokken entstanden sind[1]).“

Besondere Beziehungen bestehen zwischen cariösen Zähnen und geschwollenen Lymphdrüsen, wie häufige Untersuchungen der Zähne von Schulkindern bestätigt haben[2]). Es wurde der sichere Beweis dafür erbracht, daß die Infektion der Kieferlymphdrüsen von cariösen Backenzähnen ausgeht. Man nimmt an, daß die Mehrzahl solcher Drüsenschwellungen nicht tuberkulöser Natur ist, sondern durch den Reiz anderweitiger eingewanderter Mikroben veranlaßt wird. In diesem Falle werden solche Schwellungen einfach chronisch sein und später, nach Entfernung des die Infektion unterhaltenden Zahnes, sich ohne weitere Folgen zurückbilden. Aber auf demselben Wege können auch die pathogenen, das Leben gefährdenden Spaltpilze eindringen und den Organis-

---

[1]) Schulzahnpflege 1910, Nr. 7.

[2]) S. *Ritter*, Zahn- und Mundleiden mit Bezug auf Allgemeinerkrankungen, sowie die Arbeit von *Hoppe* ebendort.

mus auf das schwerste schädigen, und auch der Tuberkelbacillus wird so seinen deletären Einfluß auf den Körper ausüben, besonders wenn durch nicht pathogene Keime der Boden zur schnellen Entwicklung vorbereitet ist. All dies sind gewiß triftige Gründe, die cariösen Zähne der Schulkinder sachgemäßer Behandlung zu unterziehen. Nicht zu unterschätzen ist ferner der Einfluß, welchen die Schulzahnkliniken auf die Verhütung und Beseitigung von Erkrankungen der Nachbarorgane ausüben; denn der pathologische Prozeß kann bei der erkrankten Mundhöhle, besonders bei tief cariösen Molaren, leicht übergreifen auf die Tonsillen und die Rachenmandeln, er kann Eiterungen der Oberkieferhöhle veranlassen und durch Verschleppung sogar lebensgefährliche allgemeine Erkrankungen hervorrufen. Aber auch in latenter Weise können kranke Zähne eine Hypertrophie der Mandeln herbeiführen oder unterhalten, während andererseits hypertrophierte Tonsillen dadurch einen schädlichen Einfluß auf die Zähne ausüben, daß sie das Kind nötigen, durch den Mund zu atmen, statt durch die Nase.

Mit Tuberkulose oft verbunden sind cariöse Erkrankungen des Zahnhalses bei Kindern, sog. zirkuläre Caries.

Delbanco-Hamburg betont, wie es doch viel näher liege, die jauchigen Zähne als Eingangspforten für Infektionen des Körpers zu bezeichnen, als stets die Tonsillen; besonders in Lungenheilstätten muß die sekundäre Infektion von den Zähnen aus verhütet werden können. „Hätte ich“, so sagt er, „eine Heilstätte zu leiten, so wäre der Zahnarzt mein täglicher Gehilfe.“ Nur hierdurch seien die gefürchteten Mischinfektionen zu beeinflussen, und abgesehen davon hätte eine gute Zahnpflege gerade bei Schwindsüchtigen eine nicht zu unterschätzende Bedeutung für die Ernährung. Was aber für die Erwachsenen gilt, gilt in noch höherem Maße für die Jugend.

Kirchner hat in Wort und Schrift die hohe Bedeutung der Zahnpflege in den Schulen vom Standpunkt der Hygiene betont und folgende Leitsätze[1]) aufgestellt:

1. Zahlreiche Messungen und Wägungen von Schulkindern haben ergeben, daß ihre körperliche Entwicklung zur Zeit des Zahnwechsels einen merklichen Stillstand erfährt und erst nach Ablauf desselben in normaler Weise fortschreitet.

2. Neben diesem physiologischen Vorgang wirkt ein pathologischer Zustand des Gebisses, die Zahncaries, nachteilig auf die Gesundheit der Schulkinder ein. Zahnärztliche Untersuchungen von Schulkindern aller Länder haben gezeigt, daß sich nur ein verschwindend kleiner Bruchteil von ihnen im Besitze eines gesunden Gebisses befindet.

Die Annahme ist daher berechtigt, daß ein Teil der allgemeinen Gesundheitsstörungen während des schulpflichtigen Alters — Bleichsucht. Blutarmut, Verdauungsstörungen, nervöse Erscheinungen — als Folge dieser Erkrankungen der Kauwerkzeuge anzusehen ist.

---

[1]) Dtsch. Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege **44**, H. 1.

3. Ein mangelhaftes Gebiß führt im späteren Leben zu ernsten Störungen in der Ernährung, begünstigt die Entwicklung der Arteriosklerose, setzt die Widerstandsfähigkeit gegen Infektionskrankheiten (Tuberkulose) herab und trägt zur Verkürzung des Lebens bei.

4. Es ist daher vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege der größte Wert darauf zu legen, daß die gesamte Bevölkerung frühzeitig über die Bedeutung der Zahnpflege unterrichtet und zur Beobachtung einer vernünftigen Zahnpflege herangezogen wird.

5. Mit Rücksicht darauf, daß die gesamte Bevölkerung die Schule durchmacht, ist diese für die Belehrung der Bevölkerung über die Zahnpflege besonders geeignet.

6. Da der Zahnwechsel und die Entwicklung der Zahncaries in das schulpflichtige Alter fallen, so ist während dieser Zeit eine regelmäßige zahnärztliche Überwachung der Kinder unerläßlich, damit ein vorzeitiger Verlust ihrer Zähne tunlichst verhütet wird.

7. Da die Kinder während des schulpflichtigen Alters von der Schule so in Anspruch genommen werden, daß sie die für eine regelmäßige zahnärztliche Überwachung ihres Gebisses erforderliche Zeit kaum übrig behalten, und da ein großer Teil der Volksschulkinder die durch diese Überwachung entstehenden Kosten nicht bestreiten kann, so sollte diese Überwachung von der Schule selbst in die Hand genommen werden. Aus denselben Gründen sollte sich die Zahnpflege in den Schulen nicht auf die Überwachung beschränken, sondern auch die Behandlung cariöser Zähne in sich schließen.

8. Die zahnärztliche Überwachung der Schulkinder sollte durch Schulzahnärzte geschehen, die sämtliche Kinder möglichst bald nach ihrem Eintritt in die Schule untersuchen, den Befund für jedes Kind in ein besonderes Zahnblatt eintragen und die Untersuchung in angemessenen Zwischenräumen, mindestens halbjährlich, wiederholen sollten.

9. Die zahnärztliche Behandlung der Schulkinder sollte, soweit diese nicht eigene Zahnärzte haben, durch den Schulzahnarzt geschehen, und zwar bei Kindern aus zahlungsfähigen Familien gegen Bezahlung nach einer mäßigen Taxe, bei unvermögenden unentgeltlich auf öffentliche Kosten.

10. Die zahnärztliche Behandlung der Schulkinder durch Schulzahnärzte geschieht entweder in deren Sprechstunden oder, was in größeren Orten vorzuziehen ist, in zahnärztlichen Polikliniken, die ausschließlich Schulzwecken dienen, sog. Schulzahnkliniken.

11. Die Errichtung und Erhaltung von Schulzahnkliniken ist in erster Linie Aufgabe der Gemeinden, denen die Unterhaltung der Schulen obliegt. Gemeinden, die hierzu nicht bereit oder imstande sind, sollten die Errichtung von Schulzahnkliniken wenigstens durch unentgeltliche Bereitstellung geeigneter Räume und durch Gewährung regelmäßiger Beihilfen fördern.

12. Es ist Vorsorge zu treffen, daß durch die Anstellung von Schulzahnärzten und die Errichtung von Schulzahnkliniken die für die Gesundheit der Jugend so wichtige Stellung und Tätigkeit der Schulärzte in keiner Weise eingeschränkt oder behindert wird.

In diesen Leitsätzen liegt die Berechtigung und die Zukunft der Schulzahnpflege. *Flügge* hatte bereits bei Beginn der Einführung schulzahnärztlicher Fürsorge darauf hingewiesen, wie das Eindringen schädlicher Stoffe in die cariösen Zähne und in das durch Entzündungen und mangelhafte Zahnpflege aufgelockerte, schwammige Zahnfleisch durch die vorbeugende Tätigkeit der Schulzahnpflege vermieden oder

wenigstens erheblich vermindert werden kann. So richten sich die Ziele der Schulzahnkliniken in erster Linie darauf, die breiten Volksmassen, insbesondere die Volksschulkinder der arbeitenden Klassen, an eine geordnete Zahn- und Mundpflege zu gewöhnen, um allmählich die Schäden, die anerkanntermaßen durch den hohen Prozentsatz an cariösen Zähnen der Volksgesundheit mittelbar und unmittelbar drohen, zu beseitigen, weiterhin aber auf die Beseitigung aller kranken Zähne und Zahnwurzeln im Munde sowie auf die Füllung sämtlicher noch erhaltungsfähiger Zähne.

Es ist in ärztlichen Kreisen genügend bekannt, daß die Symptome vieler Berufskrankheiten (z. B. Blei-, Quecksilber-, Kupfererkrankung) sich im Munde zeigen, und daß bei schlechten Mundverhältnissen, cariösen zerfallenen Zähnen und aufgelockertem, leicht blutendem Zahnfleisch die Heilung des ursprünglichen Leidens erheblich gehindert wird; daß ferner kranke Mundhöhlen häufig den ersten Ansiedlungspunkt mancher Berufskrankheiten bilden (Aktinomykose, Perlmuttererkrankung, Erkrankung durch Giftfarben u. a.).

Es leuchtet daher von vornherein ein, wie außerordentlich wichtig es ist, wenn das schulentlassene Kind mit gesunden Zähnen und gesundem, straffem Zahnfleisch in das Erwerbsleben tritt, um so gegen diejenigen Schädlichkeiten, denen es in seinem künftigen Beruf ausgesetzt ist, und deren Wesen man als „Berufskrankheiten" bezeichnet, gewappnet zu sein.

Hierin sehen wir einen wichtigen Teil der Arbeit in der Schulzahnpflege und ihre Bedeutung für die öffentliche Gesundheitspflege.

An ihren Erfolgen haben also auch die Träger der Versicherungen ein hohes Interesse, Krankenkassen, Landesversicherungsanstalten, Reichsversicherungsanstalt. Die Landesversicherungsanstalt Berlin hat zwar unter der Leitung ihres um die Tuberkulosebekämpfung hochverdienten Vorsitzenden, Geheimrat Dr. *Freund*, die Ziele des Zentral- und Lokalkomitees für Schulzahnpflege durch Geldbeiträge unterstützt, die Reichsversicherungsanstalt und die Krankenkassen jedoch haben sich bis jetzt ablehnend verhalten, die Stadt Berlin war aus finanziellen Gründen nicht in der Lage, die vier ihr von *Kirchner* übergebenen Schulzahnkliniken zu vermehren, obwohl das dringende Bedürfnis hierfür in städtischen Kreisen anerkannt ist. Jedoch ist zu hoffen, daß eine in Bildung begriffene Arbeitsgemeinschaft zur Beschaffung von Mitteln für die Förderung der Schulzahnpflege von Erfolg sein wird. Im Medizinalamt der Stadt Berlin finden zurzeit Besprechungen statt, an denen sich Vertreter der Landesversicherungsanstalt, der Krankenkassen und des Lokalkomitees Groß-Berlins für Schulzahnpflege beteiligen. Es wird aber auch nötig sein, das Interesse weiterer Kreise für die wichtige Angelegenheit wachzuhalten. Außer Ärzten und Zahnärzten war es besonders die Lehrerschaft, welche sich bereitwilligst in den Dienst der Sache gestellt hatte. Das Interesse der Lehrer ist vor allen Dingen notwendig, weil es sich nicht umgehen läßt, daß bei schwereren Erkrankungen der Zähne oder deren Wurzeln sowie bei Schwellungen der Kiefer die Kinder des Vormittags für den Weg zur Klinik ganz oder teilweise beurlaubt werden. Um die Versäumnis wichtiger Stunden nach Möglichkeit zu vermeiden, ist ein Zusammenwirken der Schule mit der Klinik unentbehrlich.

Die Früchte der mühevollen und segensreichen Tätigkeit der Schulzahnkliniken haben sich schnell gezeigt; so schrieb bereits während des Krieges *Mamlok*, Leiter der Korps-Zahnstation Berlin: „Neben Tausenden vernachlässigter Mundhöhlen sehen wir von Zeit zu Zeit recht gut gepflegte Gebisse bei denjenigen Mannschaften, die während ihrer Schulzeit in Kontrolle einer Schulzahnklinik befanden. Durchweg zollten diese Leute der Einrichtung der Schulzahnkliniken uneingeschränkte Anerkennung; sie zeigten für die Pflege ihrer Zähne volles Verständnis und erklärten auf Befragen, niemals an Verdauungsbeschwerden gelitten zu haben, nur ein anscheinend kleiner Prozentsatz an Infektionskrankheiten (Halsentzündungen)."

Wie bereits erwähnt, hatte *Kirchner* als volles Ziel der Schulzahnkliniken die systematische Sanierung sämtlicher Zähne der Volksschulkinder und die Heranziehung der vorschulpflichtigen Kinder zur Untersuchung und Behandlung bezeichnet. Diesem Ziele ist die Stadt Berlin nähergekommen, indem jetzt in den Groß-Berliner Schulzahnkliniken nach diesen Vorschlägen verfahren wird. Indessen kann dies nur in beschränktem Maße und langsam geschehen, solange nicht weitere Schulzahnkliniken errichtet werden.

Es fehlen ferner noch technische Laboratorien für die so notwendige orthodontische Behandlung der Anomalien und Deformitäten der Zähne und Kiefer im schulpflichtigen Alter, welche häufig als Folge von Allgemeinleiden oder Erkrankungen der Nachbarorgane die Gesundheit und Entwicklung der Kinder hemmen[1]). So haben beispielsweise die adenoiden Wucherungen des Nasenrachenraumes eine große Einwirkung auf Kiefer und Zähne, weil sie Enge des Kiefers verursachen und das Kind zum Offenhalten des Mundes veranlassen. Die Hypertrophie der Rachen- und Gaumenmandeln führt gleichfalls zum Atmen durch den Mund. Die Ausschaltung der normalen Atmung, besonders zur Zeit des Zahnwechsels, also im schulpflichtigen Kindesalter, bewirkt aber eine Umbildung der Kiefer, deren Art von der Dauer der Einwirkung und dem Lebensalter, in dem sie einsetzt, abhängt. Die wichtigsten Anomalien der Zahnstellung im Oberkiefer infolge von Mundatmung sind nach *Herbst* und *Talbot*:

1. Prognathie mit nach vorn geneigten Frontzähnen.
2. Prognathie mit dachziegelartig übereinander gehobenen Vorderzähnen.
3. Außerhalb des Zahnbogens zum Durchbruch gekommene Zähne.
4. Außerhalb oder innerhalb des Zahnbogens zum Durchbruch gekommene Vorderzähne.

---

[1]) Eingehend beschrieben in dem Werke von *Ritter-Kientopf*, Die Schulzahnpflege, ihre Organisation und Betrieb. Verlag von H. Meusser, Berlin 1916.

5. Spitzbogen oder V-förmiger Zahnbogen.
6. Um ihre Längsachse gedrehte Vorderzähne.

In gleicher Weise beeinflussen pathologische Veränderungen der Nase die normale Atmung und damit die Anlage der Kieferbildung (Prognathie, Progenie, Mordex apertus usw.). Bei der Behandlung der Bißanomalien muß der Schulzahnarzt Hand in Hand gehen mit dem Schularzt. Eine orthodontische Behandlung von Kiefer- und Zahnanomalien, deren Wichtigkeit für das ganze zukünftige Leben der Schulkinder, weder in pathologischer noch in sozialer Hinsicht, unterschätzt werden darf, kann nur von Erfolg sein, wenn die pathologischen Veränderungen in der Nasenhöhle oder im Nasenrachenraum gleichzeitig behoben werden.

So bietet sich also der Schulzahnpflege noch ein weites Gebiet für die gesundheitliche Förderung der Volksschulkinder im Sinne der Schulhygiene.

Die starke, für die Schulzahnpflege eingesetzte Propaganda hat es erreicht, daß auch in Waisenhäusern, Alumnaten, Seminaren und anderen Anstalten sowie Fortbildungsschulen und in den höheren Schulen auf den Wert einer geordneten Zahnpflege mehr wie bisher geachtet wird. Die guten Erfolge in Groß-Berlin und die umfangreiche Arbeit des Zentral-Komitees haben auch auf das Ausland eine gute Wirkung ausgeübt, und nach fast allen Kulturstaaten, nach Dänemark, Schweden, Finnland, Holland, Belgien, nach der Schweiz, England, Frankreich, Amerika und bis nach Japan ist die Anerkennung über die Organisation des Deutschen Zentral-Komitees gedrungen; Vertreter dieser Länder holen sich in Berlin Rat und besichtigen die Schulzahnkliniken. In allen diesen Ländern bildeten sich Vereine, welche sich die Einführung der schulzahnärztlichen Fürsorge zur Aufgabe gestellt und bis heute bereits eine große Anzahl Schulzahnkliniken errichtet haben.

Diese Erfolge, welche nicht nur dem deutschen Volke, sondern der ganzen zivilisierten Welt zugute kommen, sind in erster Linie der Arbeit *Kirchners* zuzuschreiben. Er war der erste, welcher als Hygieniker von Ruf die Zahncaries als Volksseuche bezeichnete, die entsprechend bekämpft werden müsse.

In unermüdlicher Tätigkeit hat *Kirchner* mehr als 15 Jahre als Vorsitzender des Lokalkomitees für die Schulzahnpflege gewirkt und die Wege gekennzeichnet, auf denen fortgeschritten werden muß, um den durch kranke Mundhöhlen verursachten Schäden vorzubeugen, im Interesse des einzelnen und zum Segen der Volksgesundheit.

Die Entwicklung der Schulgesundheitspflege in Preußen seit 1900 und ihr jetziger Stand.

Von

Dr. **Koenig**, Berlin,
Ministerialrat.

Mit 1 Textabbildung.

Gegen Ende der neunziger Jahre hatte Wiesbaden seine ersten Schulärzte angestellt, deren Erfahrungen für die weitere Entwicklung des Schularztwesens in Preußen von richtunggebender Bedeutung geworden sind. Die Preußische Medizinalabteilung, die zum Studium dieser Schulfürsorge einen Referenten entsandte (1898), bearbeitete seit jener Zeit in immer zunehmendem Umfange Fragen dieses Gebietes, so in der Zeit bis zur Jahrhundertwende z. B. die wichtigen Angelegenheiten der geistigen und körperlichen Überbürdung der Schüler, die Bekämpfung der Körnerkrankheit in den Schulen und die ohrenärztliche Behandlung in Taubstummenanstalten.

Der Beginn des neuen Jahrhunderts brachte als ein Werk *Kirchners* die Dienstanweisung für die Kreisärzte, die die staatliche Beteiligung bei der Schulhygiene in den §§ 94—97 kurz folgendermaßen abgrenzt:

„Die Kreisärzte haben innerhalb eines in der Regel 5jährigen Zeitraumes jede der Aufsicht der Regierung, des Regierungspräsidenten oder der Bergbehörden unterstehende öffentliche oder private Schule ihres Bezirkes abwechselnd im Sommer und im Winter in bezug auf ihre Baulichkeiten und Einrichtungen sowie in bezug auf den Gesundheitszustand der Schüler zu besichtigen. Die Befunde sind in ein vorgeschriebenes Formular aufzunehmen und Vorschläge zur Beseitigung etwaiger Mißstände zu machen. Außer bei diesen regelmäßigen Besichtigungen sollen die Kreisärzte auch bei anderen Gelegenheiten die Schulen ihrer Bezirke besuchen, die Beseitigung von Mängeln erstreben und das Verständnis der Lehrer hierfür anregen, wozu die Kreislehrerkonferenzen ihnen durch Erörterung schulhygienischer Fragen besonders Gelegenheit bieten werden.

Die Baupläne von Schulneubauten und größeren Umbauten haben die Kreisärzte in hygienischer Hinsicht zu prüfen und bei Schulschließung aus gesundheitlichen Gründen sowie bei der Wiedereröffnung solcher geschlossenen Schulen mitzuwirken.

Gemeinnützige Bestrebungen auf schulhygienischen Gebieten, Ferienkolonien, Kinderhorte, Kinderspeisungen, Zahnpflege, Schülerwanderungen usw. haben die Kreisärzte anzuregen und zu unterstützen.“

In den folgenden Jahren beschäftigte sich die Medizinalabteilung mit folgenden schulhygienischen Fragen: Bekämpfung der Trunksucht durch die Schule, Pflege guter Handschrift, Unterricht in der Lehre vom menschlichen Körper für Turnlehrerbildungsanstalten, Fußbodenöl, Bau- und Einrichtung ländlicher Volksschulhäuser, Bekämpfung der Kurzsichtigkeit durch die Schule (1902), Kleidung der Schülerinnen, arsen- und bleihaltige Schulkreiden, Bekämpfung der Plattfüßigkeit (1903), Rückgratsverkrümmung, Schulbänke, Heranziehung von Kindern zu gewerblichen Arbeiten, Errichtung von Hilfsschulen für schwachbegabte Kinder, Pilzmerkblatt, augenärztliche und hygienische Schuluntersuchungen (1904), Regelung der Besichtigung der dem Provinzialschulkollegium unterstellten Schulen durch den Kreisarzt, Vermehrung der Turnstunden (1905). Am 9. Juli 1907 erschien die wichtige Anweisung zur Verhütung der Verbreitung übertragbarer Krankheiten durch die Schule, die gleichzeitig noch heute geltende Bestimmungen über die Reinigung der Schulräume brachte.

Am 17. VIII. 1911 erging eine Umfrage nach dem Stande des Schularztwesens, deren Ergebnis später noch erörtert werden wird.

In den Jahren 1911 und 1912 trat die Frage der orthopädischen Turnlehrgänge zur Verhütung der Rückgratsverkrümmung in den Vordergrund.

Aus dem Jahre 1913 ist die Einführung regelmäßiger Untersuchungen der höheren Schulen durch die Kreisärzte und die Aufstellung eines Personalbogens für schwachgeistige Kinder in Hilfsschulen zu erwähnen.

In der Folgezeit bearbeitete die Medizinalabteilung auf schulhygienischem Gebiete weniger Einzelfragen, die wohl auch zumeist eine Lösung gefunden hatten, sondern konzentrierte ihre Arbeit auf das wichtigste Problem, die Förderung der schulärztlichen Versorgung.

Die auf diesem Gebiete dauernd fortgeführten Arbeiten verdichteten sich zu einer beachtenswerten Denkschrift, die im Jahre 1916 erschien und unter anderem zum erstenmal in Preußen den Stand des Schularztwesens dargelegte sowie die Notwendigkeit der Anstellung von Schulärzten an Schulen aller Art begründete.

Ihr folgte 1918 eine zweite Denkschrift, die die Ergebnisse von 4 Beratungen der beteiligten Ministerien im Mai und November 1917 zusammenstellte und alle für die Regelung der schulärztlichen Versorgung wesentlichen Fragen behandelte: Notwendigkeit der ärztlichen Überwachung der Schüler, die Aufgaben des Schularztes, seine Ausbildung, Anstellung, seine dienstliche Stellung zum Schulleiter und zu den Lehrkräften, seine Verantwortlichkeit und seine Dienstanweisung mit Festlegung der an seine Tätigkeit zu stellenden Mindestanforderungen und endlich die Finanzierung des Schularztwesens und Entwürfe von Gesundheitsscheinen.

Die in den beiden Denkschriften aufgestellten Grundsätze sind für die weitere Entwicklung der schulärztlichen Fürsorge weitgehend maßgeblich geworden.

Kurz vor Kriegsende versuchte man die Förderung des Schularztwesens durch Einstellung eines Fonds in den Staatshaushalt 1919 zu krönen. Leider mißlang der Versuch zunächst. *Kirchners* Antrag an den Finanzminister ist das letzte Schriftstück auf schulhygienischem Gebiet, das er vor seinem Ausscheiden aus dem Staatsdienst gezeichnet hat.

Wie das von ihm, während seiner ganzen amtlichen Tätigkeit, so eifrig geförderte Werk zurzeit sich darbietet, sei nunmehr kurz dargetan:

Von den im Jahre 1911 vorhandenen 52 614 Gemeinden (Städte, Landgemeinden und Gutsbezirke) besaßen 2150 schulärztliche Versorgung für ihre Volksschulen; es kam also 1 Gemeinde mit schulärztlicher Versorgung auf 25 ohne solche.

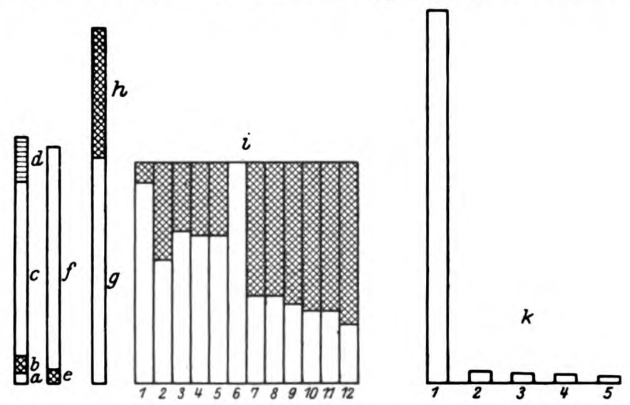
10 Jahre nach der ersten Erhebung veranstaltete das Volkswohlfahrtsministerium eine zweite Umfrage in der Absicht, auf Grund des Ergebnisses derselben die Schularztfrage in schnelleren Fluß zu bringen und die schulärztliche Versorgung, die Aufgabe der Gemeinde ist, staatlicherseits nach Möglichkeit zu fördern. Nach dieser 2. Umfrage ergibt sich unter Berücksichtigung der bekannt gewordenen Veränderungen während der 2 letzten Jahre folgendes Bild:

Da von den im Jahre 1911 vorhandenen 52 614 Gemeinden infolge des Versailler Vertrages 8902 abgetreten worden sind, kommen noch 43712 in Betracht. Von diesen besitzen 26453 Schulen. 5712 Gemeinden sind schulärztlich versorgt. Es verfügt demnach jetzt von rund $7^1/_2$ Gemeinden 1 über schulärztliche Versorgung. Ein zwar nur kleiner, aber beachtenswerter und zu begrüßender Fortschritt in den letzten 12 Jahren, der ohne das Dazwischenkommen des Weltkrieges wohl noch größer gewesen wäre!

Von den rund 38 Millionen Einwohnern Preußens erfreuen sich 24 Millionen einer schulärztlichen Fürsorge, 14 Millionen entbehren einer solchen noch. Ihre Verteilung über den Freistaat ist je nach dem Kulturzustande der einzelnen Gegenden ungleichmäßig. Am besten versorgt ist Berlin, wo alle Schulen mit Ausnahme der staatlichen Schulärzte besitzen. Dann folgt die Rheinprovinz, wo 5,9 Millionen versorgt und nur 1,1 Millionen unversorgt sind. Westfalen, Hannover und Schleswig-Holstein sind zu ungefähr $^2/_3$, Hessen-Nassau, Sachsen, Schlesien, Brandenburg zur Hälfte bis über $^1/_3$, Pommern und Restprovinz Posen — Westpreußen — (Grenzmark) zu $^1/_3$, Ostpreußen unter $^1/_3$ ihrer Bewohner schulärztlich versorgt.

Von Westen nach Osten findet also mit Ausnahme von Berlin ein ziemlich gleichmäßiges Absinken des Umfanges schulärztlicher Betreuung statt. (Vgl. die nachfolgende graphische Darstellung.)

Neben 172 hauptamtlichen (in größeren Städten und einigen Landkreisen) sind 2356 nebenamtliche, zusammen also 2528 Schulärzte tätig. Im Jahre 1911 waren rund 1200 Schulärzte vorhanden, so daß also deren Zahl um rund 108% in den letzten 12 Jahren gestiegen ist. Da zurzeit rund 25 000 Ärzte in Preußen praktizieren, betätigt sich ungefähr jeder 10. Arzt im Interesse unserer Schuljugend. Unter den nebenamtlichen Schulärzten befanden sich nicht weniger als 162 Kreismedizinalräte oder Kreisassistenzärzte, d. h. rund $^1/_3$ aller Kreismedizinalbeamten



„Die Entwicklung der Schulgesundheitspflege in Preußen seit 1900 und ihr jetziger Stand" von Ministerialrat Dr. *Koenig*.

a = schulärztlich versorgte Ortschaften im Jahre 1911 (2150)
a+*b* = „ „ „ „ 1924 (5712)
a+*b*+*c* = im Jahre 1924 vorhandene Ortschaften (43712)
a+*b*+*c*+*d* = „ „ 1911 „ „ (52614)
d = nach Kriegsschluß abgetretene Ortschaften (8902)
e = vollbesoldete Schulärzte im Jahre 1924 (172)
f = nicht vollbesoldete Schulärzte im Jahre 1924 (2356)
e+*f* = im Jahre 1924 vorhandene Schulärzte (2528)
g = schulärztlich versorgte Bevölkerung im Jahre 1924 (24 Mill. Einw.)
h = „ nicht versorgte Bevölkerung im Jahre 1924 (14 Mill. Einw.)
i = schulärztliche Versorgung der Provinzen Preußens (Volksschulen)

☐ = versorgt ☒ = nicht versorgt

1 = Rheinprovinz	*4* = Hannover	*7* = Sachsen	*10* = Pommern
2 = Hessen-Nassau	*5* = Schleswig-Holstein	*8* = Schlesien	*11* = Grenzmark
3 = Westfalen	*6* = Berlin	*9* = Brandenburg	*12* = Ostpreußen

k 1 = Ortschaften mit schulärztlich versorgten Volksschulen (5712)
2 = „ „ „ „ Kleinkinderschulen (244)
3 = „ „ „ „ Mittelschulen (210)
4 = „ „ „ „ Fortbildungsschulen (178)
5 = „ „ „ „ höheren Schulen (152)

Preußens. Ungefähr jeder 16. Schularzt war also ein staatlicher Gesundheitsbeamter. Ein Beweis dafür, daß die Kreismedizinalbeamten weitgehendes Interesse an der sozialen Gesundheitspflege besitzen, was man in letzter Zeit von einigen Seiten fälschlicherweise bezweifelt hat.

Von allen Schularten sind die Volksschulen am besten versorgt, nämlich in 5712 Gemeinden, Mittelschulen in 210, Fortbildungsschulen

in 178, Kleinkinderschulen in 244, höhere Schulen am wenigsten, nämlich nur in 152 Gemeinden. Diese höheren Schulen sind sämtlich Gemeindeeigentum. Der Staat hat bis jetzt an keiner seiner höheren Schulen Schulärzte angestellt, ein Zustand, dessen Beseitigung auch der Landtag in den letzten Jahren mehrfach als notwendig bezeichnete. Am 23. I. 1924 hat er einen dahingehenden Antrag des Abgeordneten Dr. *Steffens* und Genossen von der Deutschen Volkspartei einstimmig angenommen. Es schweben zurzeit zwischen den beteiligten Ministerien Verhandlungen über die Anstellung von Schulärzten an höheren Schulen. Das Ministerium für Volkswohlfahrt hat einem weiteren Ausbau des Schularztwesens in den letzten Jahren sein Augenmerk ganz besonders zugewandt und nach langen Kämpfen zum ersten Male im Haushalt für das Jahr 1923 einen kleinen Fonds für Beihilfen an Gemeinden zur Einführung gesundheitlicher Fürsorge erhalten, leider nur zur Beschaffung von sachlichen Erfordernissen, z. B. von Gesundheitsscheinen zur Eintragung des schulärztlichen Untersuchungsergebnisses, von Meß- und Wägeapparaten, nicht aber für Beihilfen zu persönlichen Unkosten. Hierin liegt die Schwierigkeit, die bisher auch die Einführung schulärztlicher Versorgung besonders in den 15 Gemeinden Preußens mit 10 000 oder mehr Einwohnern hinderte, die noch einer solchen entbehren. Bei den gepflogenen Verhandlungen konnten sich diese Gemeinden zur Anstellung von Schulärzten wegen ihrer bekannten schlechten Geldlage nicht entschließen, wenn sie nicht gerade für die hohen persönlichen Aufwendungen vom Staate Unterstützungen erwarten durften.

Ob diese Schwierigkeiten in naher Zukunft überwunden werden können, steht dahin. Sollte es nicht gelingen, so wären diese Hemmungen aus folgenden Gründen besonders bedauerlich. Die ärztliche Beobachtung der Schulkinder, diese Auswirkung des Gedankens, daß Vorbeugen leichter und billiger als Heilen ist, entwickelt sich immer mehr zum wichtigsten Gliede gesundheitlicher Fürsorge. Der Schularzt wird immer mehr zum Vorposten im Kampfe gegen die Volkskrankheiten. Unser Nachwuchs, durch den Geburtenrückgang von Jahr zu Jahr an Zahl vermindert und infolge der Entbehrungen während des Krieges geschwächt, wird für Krankheiten immer anfälliger und widerstandsunfähiger.

Die fortschreitende Verarmung weiter Volkskreise verbietet oder verzögert ärztliche Inanspruchnahme. Schon jetzt ist der Schularzt im allgemeinen der einzige ärztliche Berater, für den weitaus größten Teil unserer Schuljugend, die in der Schule versammelt, hier am billigsten ärztlich beraten und krankheitsvorbeugend betreut werden kann. Darüber besteht kein Zweifel, daß die schulärztliche Fürsorge bei geschickter Handhabung das Vielfache der Aufwendungen durch Verhütung von sonst sicher eintretenden Schäden erspart, die sie selbst kostet.

Der in früheren Jahren nicht mit Unrecht gegen die schulärztliche Betreuung erhobene Einwand, sie nütze nichts, wenn sich ihr nicht eine Behandlung der Krankbefundenen anschließe, ist zu einem Teile jetzt nicht mehr richtig. Gewiß werden leider nicht alle vom Schularzt als krank bezeichneten Schulkinder ärztlicher Heilbehandlung zugeführt, meist aus Geldmangel. Indessen hat die schulärztliche Tätigkeit insofern eine wesentliche Erweiterung erfahren, als der Schularzt heute die schwächlichen, anfälligen, krankheitsbedrohten Kinder seiner Schulen für die Teilnahme an Speisungen und für den Landaufenthalt auszumustern hat, gesundheitliche Veranstaltungen, die ihren hohen Wert für unsere Schuljugend erwiesen haben.

Hiernach kann die Notwendigkeit eines Ausbaues der schulärztlichen Versorgung mit dem Ziele, sie nach und nach allen Schülern zuteil werden zu lassen, nicht bestritten werden. Für die Zukunft drängt alles zu einer gesetzlichen Regelung der schulärztlichen Fürsorge in Preußen — andere deutsche Länder sind hierin bereits vorangegangen —, mag sich nun diese Regelung in einem selbständigen Schularztgesetz oder im Rahmen eines Landes- oder Reichswohlfahrtsgesetzes einstmals auswirken.

Die voraussichtliche Entwicklung der Wasserversorgung in Deutschland in den nächsten Jahren und die hygienische Einstellung hierzu.

Von

Geh. Med.-Rat Dr. **Beninde,**

Präsident der Landesanstalt für Wasser-, Boden- und Lufthygiene.

Unter dem Druck wirtschaftlicher Notwendigkeiten wird die Trinkwasserversorgung in Deutschland in den nächsten Jahren ihren Weg nach anderer Richtung nehmen, als sie ihn in den letzten Jahrzehnten gegangen ist. Darüber müssen sich staatliche und kommunale Gesundheitsbeamte und wissenschaftliche Hygieniker klar sein und sich danach einstellen. Es war bei den Kommunalverwaltungen des reichen Deutschlands gewissermaßen Ehrensache geworden, ihren Ort mit einer zentralen Trinkwasserversorgung zu versehen, auch dort, wo nicht zwingende Gründe dafür vorlagen. Diese Politik war, abgesehen von der öffentlichen Gesundheitspflege, wirtschaftlich klug. Die Gemeindeverwaltungen legten aus steuerlichen Gründen Wert darauf, die sich von ihren Geschäften nach einem erfolgreichen Leben Zurückziehenden und ihre Renten Genießenden in ihren Mauern zu behalten und womöglich Auswärtswohnende zu sich heranzuziehen; das gleiche galt auch von den Pensionären. Wollten sie das aber erreichen, so mußten sie ihr Gemeinwesen diesen so angenehm als möglich gestalten; keinesfalls durften sie hinter anderen, namentlich benachbarten Gemeinden, zurückstehen. Daraus entwickelte sich ein edler Wettstreit auf dem Gebiete kommunalen öffentlichen Lebens, mit dem Hygieniker und Städtebauer nur einverstanden sein konnten. Zentralwasserversorgung und Gemeindekanalisation waren naturgemäß die ersten Dinge, an die man dabei heran mußte. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die öffentliche Gesundheitspflege von dieser Entwicklung die größten Vorteile gezogen hat. Zentrale Trinkwasserversorgung ist, lediglich vom hygienischen Standpunkte aus betrachtet, unbedingt der Einzelwasserversorgung der Gemeinden vorzuziehen. Richtige Auswahl der Wasserbezugsstelle, ordnungsmäßige Entnahme und die Möglichkeit der Beseitigung störender Beimengungen (Eisen, Mangan usw.) konzentrieren sich bei der Zentralversorgung an einer einzigen Stelle. Es besteht seuchenhygienisch nur eine einzige Gefahrenstelle, bei der es deshalb verhältnismäßig leicht ist, Fehler zu vermeiden; so viel Einzelwasserversorgungsanlagen aber, so viele Gefahrenstellen. Wenn die Gemeinden den bisher beschrittenen Weg

bestimmt, zunächst wenigstens, nicht weitergehen werden, so liegen die Gründe dafür in der bekannten Not der städtischen Finanzen. Es wird eben nicht möglich sein, die für den Bau der Anlagen erforderlichen Mittel aufzubringen, zu verzinsen und zu tilgen. Ganz unerörtert kann dabei die Frage bleiben, ob nicht manchmal vom volkswirtschaftlichen Standpunkte aus betrachtet eine Zentralversorgung letzten Endes doch noch wirtschaftlicher sich gestalten kann als die Herstellung und Unterhaltung der vielen Einzelanlagen. Jedenfalls erfordert die Zentralversorgung von den Kommunen auf einmal eine finanzielle Kraftanstrengung, die sie oft nicht werden leisten können. Das ist aber das Ausschlaggebende und damit muß die öffentliche Gesundheitspflege rechnen.

Das Zweite, was auf dem Gebiete der Gemeindewasserversorgung eine Änderung erfahren wird, ist die Auswahl der Wasserbezugsstelle bei der Anlage neuer oder der Erweiterung bestehender Zentralversorgungsanlagen — soweit man eben überhaupt sich hierzu noch wird entschließen können. Unterstützt von der Hygiene war man in Deutschland, im Gegensatz zu anderen Ländern, dahin gekommen, bei Neuanlagen das Oberflächenwasser mit einer gewissen Grundsätzlichkeit — abgesehen von besonderen Trinkwassertalsperren — zu meiden und das Grundwasser zu benutzen. Man ging sogar manchmal so weit, bestehende Oberflächenwasserversorgungsanlagen ohne unmittelbar zwingende Gründe, dem Zuge der Zeit folgend, in Grundwasseranlagen umzustellen. Gewiß konnten die Hüter der öffentlichen Gesundheitspflege auch diese Entwicklung gemeindlicher Fürsorge nur begrüßen. Sie werden sich aber heute darüber klar werden müssen, daß auch hier eine Richtungsänderung, genau aus denselben Gründen wie bei der Schaffung zentraler Anlagen überhaupt eintreten wird. Nicht immer wird selbstverständlich eine Grundwasserversorgung in Anlage und Betrieb teurer sein als eine Oberflächenwasserversorgung; aber oft genug wird das der Fall sein. Es wird Fälle geben, wo die Gemeinde wohl die Mittel für eine Oberflächenwasserversorgung wird aufbringen können, nicht aber für eine Grundwasserversorgung. Es entsteht deshalb die Frage, ob die Hygieniker, die wissenschaftlichen wie die praktischen, daran festhalten sollen, die starre Linie, die fast unbedingt zur Grundwasserversorgung führte, beizubehalten. Mancher wird gewiß antworten, daß hier eine gewisse Selbstverständlichkeit erörtert wird: Zentrale Oberflächenwasserversorgung ist ohne Frage besser als gar keine. Nicht allen aber wird die Entscheidung so leicht werden. Hygienische Erziehung, die jahrelang Gesundheitsbeamte, Technik und Industrie nach einer ganz bestimmten Richtung geführt hat, wird es nicht zulassen, so ohne weiteres, ohne Überwindung innerer und äußerer Bedenken, einen in gewissem Sinne zweifellos rückläufigen Weg einzuschlagen. Das ist durchaus zu begrüßen; dadurch wird verhindert werden, daß leichten

Herzens etwa etwas aufgegeben wird, was bestimmt an sich einen Fortschritt bedeutet. Es wird deshalb zu prüfen sein, ob unter sorgfältiger Berücksichtigung wirtschaftlicher Fragen, wissenschaftlicher Erkenntnisse und technischer Fortschritte es möglich ist, an die Aufstellung und Begutachtung von Entwürfen für Zentraltrinkwasserversorgungen mit einer anderen Einstellung in gesundheitlicher Beziehung heranzugehen, als das in der letzten Zeit in Deutschland geschah.

Einzelwasserversorgung ist von Natur aus und vom Standpunkte des Rechts die von vornherein gegebene Art der Wasserversorgung. Jeder Hausbesitzer hat die Pflicht, selbst für sich und seine Hausbewohner für das erforderliche Trink- und Brauchwasser zu sorgen. Deshalb wird an dieser Art der Wasserversorgung in den Gemeinden so lange festgehalten, bis besondere Gründe die Gemeindeverwaltung veranlassen, sie zu verlassen und zur Zentralversorgung überzugehen. Vom gesundheitlichen Standpunkte ist dieser Schritt jedesmal zu begrüßen und zu unterstützen. Abgesehen von der im Eingang bereits genannten größeren Sicherheit, die eine Zentralversorgung gegenüber einer möglichen gesundheitsgefährlichen Verunreinigung der Wasserbezugsstelle und damit des Wassers bietet, wird die allgemeine Sauberkeit der Menschen und in den einzelnen Haushaltungen durch die bequeme Versorgungsmöglichkeit mit reichlich Wasser wesentlich gehoben. Hausbäder und Stadtkanalisation sind im allgemeinen ohne zentrale Wasserversorgung nicht zu fördern bzw. überhaupt einzurichten. Immerhin muß gemeindliche Zentralwasserversorgung — abgesehen von besonderen Einzelfällen, die zu deren Einrichtung unbedingt zwingen — als ein Zeichen vorgeschrittener Kultur und einer gewissen Wohlhabenheit angesehen werden. Eine unbedingte Notwendigkeit gemeindlichen Lebens ist sie nicht.

Wo die erste Voraussetzung für ihre Herstellung, nämlich das erforderliche Geld, fehlt, wird man eben von ihr absehen. Leider wird das in der nächsten Zukunft in Deutschland die Regel sein. So schmerzlich das ist, so muß mit dieser Tatsache der Hygieniker doch rechnen. Man kann sie heute schon allerwärts beobachten; man sehe sich die größeren und kleineren Siedelungen an, die in den letzten Jahren entstanden sind. Viele von ihnen hätten eine zentrale Wasserversorgung erhalten, wenn sie etwa vor dem Kriege gebaut worden wären; die Voraussetzungen dafür waren gegeben, sie luden geradezu dazu ein — und doch mußten sie aus wirtschaftlichen Erwägungen heraus unterbleiben. Wo man früher Typhusepidemien und -endemien sowie sonstige sanitäre Mißstände durch Bau von Trinkwasserleitungen bekämpfte, ist das heute meist nicht mehr möglich. Die notwendige Folge von alledem muß für den Gesundheitsbeamten sein, sein Augenmerk mehr als bisher der Einzelwasserversorgung zuzuwenden. Ein Brunnen kann eine gesundheitlich durchaus einwandfreie Anlage darstellen. Es kommt nur darauf

an, daß sein Standort richtig gewählt wird und seine Ausführung und Haltung gesundheitlichen Grundsätzen entspricht. Soll das erreicht werden, so muß man sich zunächst an den Stand wenden, dessen Beruf die Herstellung von Brunnen ist, d. i. der der Brunnenbauer, und prüfen, ob eine Einwirkung auf ihn in hygienischer Beziehung nötig und möglich ist.

Mit Brunnenbau befassen sich heute noch sehr viele Leute, die dieses Handwerk gar nicht gelernt haben, sondern die Tätigkeit des Brunnenbauers neben ihrem Hauptberuf in mehr oder wenig großer Inanspruchnahme ausüben. Es fehlt also diesen Personen meistens auch noch die Erfahrung, die etwa die zunftmäßige Ausbildung ersetzen könnte. (Die 64 Teilnehmer von Brunnenbauerkursen, die im Jahre 1911 von dem Vorsteher eines Medizinaluntersuchungsamtes zur Förderung der Hygiene des Brunnenbaus abgehalten wurden, verteilten sich auf folgende Berufe: 19 Maurermeister, 12 Klempner, 6 Schmiedemeister, 4 Installateure, 3 Maschinenbauer, 3 Schlossermeister, 2 Bauunternehmer, 2 Zementwarenfabrikanten, 1 Brunnenwächter, 1 Tischler, 1 Mühlenbauer, 1 Zimmermeister, 1 Gemeindevorsteher, 8 Brunnenbauer.) Zum anderen Teil leidet die praktische Hygiene des Brunnenbaues darunter, daß auch die zünftige Ausbildung des Brunnenbauers der hygienischen Seite nicht die gebührende Beachtung schenkt. Es wird Aufgabe der berufenen Vertreter des Handwerks sein, an die Ausmerzung dieses Mangels bei der Ausbildung zu denken. Vorerst muß aber mit den bestehenden Verhältnissen gerechnet werden. Es ist ein Verdienst des Zentralverbandes selbständiger deutscher Brunnenbauer, Bohrunternehmer und Pumpenbauer und zeugt von dem Wirklichkeitssinn und Weitblick dessen Vorstandes, daß hier der genannte Mangel in Beratungen mit der Landesanstalt für Wasser-, Boden- und Lufthygiene anerkannt und an dessen Beseitigung zunächst bei den bereits selbständigen Brunnenbauern herangegangen wurde.

In der Zeit vom 6.—15. November 1922 fand an der Landesanstalt für Wasser-, Boden- und Lufthygiene in Berlin-Dahlem für Mitglieder des Zentralverbandes der erste Lehrgang zu dem genannten Zweck statt, an dem 17 Personen aus verschiedenen deutschen Ländern teilnahmen. Die Ungunst der Zeitverhältnisse brachte es mit sich, daß der zweite Lehrgang mit 18 Teilnehmern erst in der Zeit vom 7.—16. April 1924 folgte. Es wurden Vorträge und, soweit erforderlich, praktische Übungen abgehalten in Chemie, Biologie, Bakteriologie, Geologie, Hydrologie, Hygiene und Gesetzeskunde von Spezialsachverständigen der genannten Anstalt bzw. von der Geologischen Landesanstalt für das Gebiet der Geologie. Am letzten Tage wurde eine Prüfung abgehalten, auf Grund der ein Zeugnis ausgestellt wurde. In ihm wurde unter Hinweis auf die abgehaltene Prüfung bescheinigt, daß Herr . . . . . . an dem Lehrgang . . . . in der Landesanstalt mit Erfolg teilgenommen hat.

Unterschrieben ist das Zeugnis von dem Anstaltsleiter und dem Zentralverband[1]). Von der Landesanstalt ist ein Leitfaden für die Kursteilnehmer zusammengestellt, der jedoch zunächst noch nicht für die Öffentlichkeit bestimmt ist. Dieser wird er erst dann übergeben werden, wenn Erfahrungen über mehrere Lehrgänge vorliegen, die zur Vervollkommnung des Leitfadens benutzt werden sollen. Für den praktischen Erfolg solcher Kurse ist von ausschlaggebender Bedeutung, daß die Vortragenden auf dem in Betracht kommenden Gebiet wirklich zu Hause sind, daß sie selbst ausreichende Erfahrungen besitzen. Unter den gelernten Brunnenbauern — nur für diese sind die Lehrgänge gedacht — finden sich Männer, die ihr Fach sehr gut verstehen; einige haben auch ein Technikum besucht. Mit einigen hygienischen Aufklärungen und Belehrungen, wie man sie etwa in den Lehrbüchern der Hygiene findet, ist es nicht getan. Die Hörer müssen unbedingt das Gefühl haben, daß Männer zu ihnen sprechen, von denen sie auf *allen Teilen* des Brunnenbaues, auch in ganz besonders gearteten Fällen, Auskunft und Rat sich holen können. Letzten Endes gibt es nichts im Brunnenbau, was keine hygienische Bedeutung hätte.

Schon früher waren von Vorstehern von Medizinaluntersuchungsämtern zu dem gleichen Zwecke Kurse von zweitägiger Dauer abgehalten worden, die *jedermann*, wie die oben angegebenen Hauptberufe der Teilnehmer beweisen, offenstanden. Es kann wohl zugegeben werden, daß auch diese Kurse nicht ohne jeden Nutzen gewesen sein mögen. Aber das Übel ist damit nicht an der Wurzel gepackt worden. Man kann wohl Zweifel haben, daß es möglich ist, in solchen Kursen Nichtfachleuten das Verständnis für die Hygiene des Brunnenbaues beizubringen. Es besteht wohl sogar die Gefahr, daß die pfuscherische Arbeit dadurch begünstigt wird. Es wird vielmehr das Bestreben der Behörden sein müssen, das berufsmäßige Handwerk zur Hygiene zu erziehen. Aus diesem Grunde werden daher die vom Zentralverband usw. veranstalteten Lehrgänge als erstes Mittel zur Beseitigung eines bestehenden Mangels begrüßt werden müssen.

Wenn also auch für längere Zeit in Deutschland der Bau von zentralen Trinkwasserversorgungsanlagen den Aufschwung nicht wird halten können, den er vor dem Kriege genommen hatte, vielmehr die Einzelwasserversorgung wieder mehr in den Vordergrund des Interesses rücken wird, so braucht doch dadurch unter den oben erörterten Bedingungen die öffentliche Gesundheitspflege, wenigstens unmittelbar, keinen Schaden zu leiden.

Weniger leicht ist die Stellungnahme des Hygienikers zu der zweiten Frage: der *Verwendung des Oberflächenwassers* zur zentralen Trinkwasser-

[1]) Einzelheiten s. *Beninde*, Die Förderung der praktischen Hygiene des Brunnenbaues. Volkswohlfahrt 1923, Nr. 2, S. 48.

versorgung in der nächsten Zukunft in Deutschland. Sie muß aber doch erfolgen, selbst in der Annahme, daß während dieser Zeit der Bau zentraler Anlagen überhaupt einen bedeutenderen Umfang nicht annehmen wird. Das mag richtig sein, soweit es sich um reine Neuanlagen handelt. Aber auch da wird es in dem einen oder anderen Falle Möglichkeiten geben, zu einer Zentralversorgung überzugehen, die der Gesundheitsbeamte unbedingt fördern muß. Denn jede Zentralversorgung, die der ersten gesundheitlichen Forderung, daß ihr Wasser keinesfalls die menschliche Gesundheit schädigen kann, entspricht, ist ein Fortschritt gegenüber der Einzelversorgung. Hygienische Schönheitsfehler, die Nichterfüllung hygienischer Ideale, können dabei, wenn es anders nicht möglich ist, mit in Kauf genommen werden. Es ist aber auch an unbedingt nötige Erweiterungsbauten, an die allmähliche Erschöpfung der Grundwasservorräte in industriell fortschreitenden Gebieten und an die örtlich sich weiterschiebende Industrie, die in Gemeinschaft mit den Kohleproduktionsstätten lebt, zu denken. In diesen Fällen wird die Frage immer wieder akut werden. Der Gesundheitsbeamte muß dann wissen, wie er sich zu verhalten hat. Er will die Stellungnahme der Hygiene kennen; das ist sein gutes Recht. M. W. ist hierzu aber nur zweimal in der Literatur, und zwar von Mitgliedern der *Chemischen* bzw. *Technischen* Abteilung der Landesanstalt für Wasser-, Boden- und Lufthygiene Stellung genommen worden: von *Thiesing* (Die Wasserversorgung nach dem Kriege. Wasser und Gas, II. Jahrg., Nr. 39) und von *E. Groß* (Die Verwendung von Oberflächenwasser zur Trinkwasserversorgung, Zeitschrift „Das Wasser", XVII. Jahrg., 1921). Es scheint mir hier die richtige Stelle zu sein, diese Frage einmal vom ärztlichen Standpunkte grundsätzlich, wenn auch nur kurz, zu erörtern.

Zentrale Wasserversorgungsanlagen gab es schon bei den Kulturvölkern des Altertums; sie dienten meist nicht in erster Linie der Trinkwasserversorgung. Fast ausschließlich handelte es sich da um Oberflächenwasser, und zwar oft um gestautes Flußwasser, manchmal auch um Quellwasser. Die Güte des Wassers wurde nach grobsinnlich wahrnehmbaren Gesichtspunkten beurteilt, also nach den einfachsten physikalischen Eigenschaften. Die Verunreinigung dieses Wassers wurde schwer bestraft. Im allgemeinen wurde das Wasser ohne jede besondere Behandlung benutzt. Jedoch kannte man auch schon die Bedeutung der Absitzbecken, und zwar gleichzeitig als Vorratsbehälter. Getrübtes Wasser verstand man schon mit Filtern und Tonzusatz zu behandeln. Mit dem Untergang der alten Kulturvölker ging auch die Zentralwasserversorgung im Gemeinschaftsleben der Menschen wie auch mancher andere hygienische Fortschritt wieder verloren. In Deutschland findet man das Streben nach zentraler Wasserversorgung in Städten, die an einem Fluß liegen, in der Folgezeit verhältnismäßig frühzeitig; die Anlagen waren

sehr einfache Bauten. *Hamburg* führte sich bereits zu Anfang des 14. Jahrhunderts Quellwasser von höher gelegenen Stellen zu. Im 16. Jahrhundert entstanden die sog. Alsterwasserkünste, 1807 die erste Elbwasserkunst. Der Beginn des Ausbaus einer Zentralversorgung von *Breslau* geht bis auf das Jahr 1539 zurück; es wurde das Wasser der Oder benützt. *Magdeburg* baute sich im 17. Jahrhundert eine Elbwasserkunst. Das Wasser wurde ohne jede Behandlung den Stadtbewohnern abgegeben. *Londons* Zentralversorgung aus der Themse geht bis auf das Jahr 1581 zurück. Die Erfindung der Sandfiltration durch *James Simpson* im Jahre 1829 bedeutet den Beginn eines neuen Zeitabschnitts auf dem Gebiete der Wasserversorgung. London setzte die ersten Sandfilter im Jahre 1839 in Betrieb und benutzte um diese Zeit bereits auch Absitzbecken. Die gesundheitliche Bedeutung der Sandfiltration wurde schlagend bewiesen bei der Londoner Choleraepidemie von 1853/54. In einem Stadtteil, der mit filtriertem Wasser versehen war, erkrankten von 10 000 Einwohnern 37; die Erkrankungsziffer stieg jedoch auf 130 in denjenigen Bezirken, wo die Reinigung durch Absitzbecken noch nicht durch die Sandfiltration verbessert war. 1848 wurde in Hamburg der Betrieb eines neuen Elbwasserwerks nach englischem System eröffnet, bei dem aber nur Reinigung durch Sedimentation vorgesehen war. Erst 1891 begann man mit der Einrichtung von Sandfiltern, die aber 1892 beim Ausbruch der bekannten Choleraepidemie noch nicht fertiggestellt waren. *Altona*, das zu jener Zeit bereits mit Sandfiltration versehen war, überstand bekanntlich die Choleraepidemie sehr gut. Die Sandfiltration wurde nunmehr allenthalben eingeführt.

Die Beurteilung der Güte eines Trinkwasser geschah bis gegen die Mitte des vorigen Jahrhunderts, wie im Altertum, nach grobsinnlichen Gesichtspunkten. Um diese Zeit setzte sich dann die chemische Beurteilung durch, die schließlich ein großes Ansehen erlangte. Die falsche Bedeutung, die man zu jener Zeit den Befunden von Ammoniak, Nitraten und Nitriten im Grundwasser beilegte, brachten das Grundwasser in Mißkredit. Zur chemischen kam später die mikroskopische Untersuchung.

Wandel in der hygienischen Beurteilung des Wassers und Ordnung hinein brachte dann die Bakteriologie. Man lernte erkennen, daß für die Krankheitsübertragung durch Wassergenuß einzig und allein die belebten Verunreinigungen in Frage kommen. Das klärte schließlich auch die Wirkungsweise der Sandfilter, über die man sich vorher keine Vorstellungen machen konnte, auf. Als man aber erkannte, daß Sandfilter nicht imstande sind, unbedingt alle etwaigen ins Oberflächenwasser hineingelangten Krankheitserreger zurückzuhalten, während unter gewissen Voraussetzungen erschlossenes und entnommenes Grundwasser mit Sicherheit frei von diesen gefährlichen Beimengungen ist, begann der Siegeszug der Grundwasseranlagen, der bis in die heutige Zeit reicht.

Es ist zweifellos, daß richtig ausgewähltes Grundwasser für Zwecke der Zentraltrinkwasserversorgung jedem Oberflächenwasser von vornherein vom hygienischen Standpunkte aus unbedingt überlegen ist. Man hat dabei neben der Krankheitsübertragung auch an den Geschmack und die Temperatur des Wassers zu denken. Der gleichmäßig kühlen Temperatur des Grundwassers steht die schwankende — im Sommer zu warme, im Winter zu kalte — des Oberflächenwassers gegenüber. Allerdings macht die Entfernung gewisser störender Beimengungen, die man im Grundwasser häufiger und mehr als im Oberflächenwasser findet, unter Umständen recht komplizierte und in der Anlage wie im Betrieb teuere Einrichtungen erforderlich (Enteisung, Entmanganung, Entfernung der aggressiven Kohlensäure und des überschüssigen Sauerstoffes). Andererseits stehen uns Methoden und Mittel zur Reinigung und Klärung des Oberflächenwassers (Absitzbecken gegebenenfalls mit Anwendung chemischer Fällungsmittel, schnelle und langsame Sandfiltration) nötigenfalls unter Anwendung erprobter Desinfektionsmethoden (Ozonisierung, Chlorung, Behandlung mit ultravioletten Strahlen) zur Verfügung, die die Verwendung von Oberflächenwasser zur Zentraltrinkwasserversorgung vom gesundheitlichen Standpunkte aus unbedenklich machen. Die Verwendung von Oberflächenwasser zur Bildung von künstlichem Grundwasser wird auch der hygienisch bedeutsamen Temperaturfrage gerecht. Selbstverständlich wird man bei der Wahl von Oberflächenwasser zur Zentralversorgung aus allgemeinen hygienischen und ästhetischen Gründen nicht alle Bedenken fallen lassen dürfen, sondern sein Augenmerk darauf richten müssen, ein Oberflächenwasser zu verwenden, das soweit als möglich frei von hygienisch bedenklichen Verunreinigungen gehalten wird, ehe es den besonderen Einrichtungen zur Vorbereitung als Trinkwasser zugeführt wird.

Man wird daher die Stellung des Gesundheitsbeamten zur Frage der Verwendung von Oberflächenwasser für Zentraltrinkwasserversorgungsanlagen unter den zur Zeit obwaltenden wirtschaftlichen Nöten in Deutschland folgendermaßen skizzieren dürfen:

Bei der Entscheidung über die Auswahl der Wasserbezugsstelle zur Anlage oder Erweiterung einer zentralen Trinkwasserversorgung ist es zulässig, der Wirtschaftlichkeit des Unternehmens mehr Rechnung zu tragen, als dies früher geschehen ist.

Grundwasserversorgung verdient vor Oberflächenwasserversorgung den Vorzug, falls nicht beachtenswerte wirtschaftliche Gründe dagegen spreohen.

Oberflächenwasserversorgungsanlagen können so hergerichtet und betrieben werden, daß gegen sie als Ersatz von Grundwasseranlagen vom gesundheitlichen Standpunkte keine Bedenken zu erheben sind.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Freiburg i. B. — Direktor: Geh.-Rat Prof. *Uhlenhuth.*)

Untersuchungen über die Ernährung in der Mensa academica, der Volksküche und der Zentralgefangenenanstalt Freiburgs in der Zeit vom Oktober 1923 bis April 1924.

Von

P. Uhlenhuth und **E. Remy.**

Mit 2 Textabbildungen.

Werfen wir einen Rückblick auf die Ernährung des deutschen Volkes in den vergangenen Jahren, eine Frage, die *M. Kirchner*[1]) mit Bezug auf die Tuberkulosesterblichkeit während des Weltkrieges besonders sorgfältig studiert hat, so muß — abgesehen von einem geringen Teile der Bevölkerung — festgestellt werden, daß sie für die Mehrzahl infolge der wirtschaftlichen und politischen Lage sehr ungünstig war. Vor allem war daran der Umstand schuld, daß keine genügenden Geldmittel vorhanden waren, um die Menge an Lebensmitteln vom Auslande zu beschaffen, die zur Durchführung einer in jeder Beziehung ausreichenden Ernährung notwendig gewesen wäre. Mit der Stabilisierung unserer Geldwährung trat eine erhebliche Besserung in der Versorgung mit Nahrungsmitteln ein, die bisher in erfreulicher Weise anhielt. Besonders aber mußten in jener Zeit, in den Monaten der katastrophalen Geldentwertung, von August bis Dezember 1923, jene Anstalten darunter leiden, die zur Beköstigung einer größeren Anzahl weniger gut situierter Personen dienten. In erster Linie waren es die *Volks-* und *Studenten*küchen.

Je schwieriger sich der Lebensunterhalt gestaltete, um so mehr wurden diese Stätten aufgesucht, weil hier für ein geringes Entgelt eine Kost dargeboten wurde, die die Ansprüche der Kostgänger einigermaßen befriedigen konnte. Wie aber war der *Nährwert* der verabfolgten Speisen bei diesen Anstalten in jenen Monaten des wirtschaftlichen Niederganges beschaffen, konnten überhaupt bestimmte Anforderungen an die Güte der Kost gestellt werden? Diese Frage zu beantworten, dürfte recht schwierig sein, da sich hierfür verschiedene Gesichtspunkte ergeben, wobei vor allem die Auswahl der Nahrungsmittel und ihr Kostenpunkt von ausschlaggebender Bedeutung waren.

[1]) *M. Kirchner,* Die Zunahme der Tuberkulose während des Weltkrieges und ihre Gründe. Zeitschr. f. Tuberkul. **34,** 3 u. 4. 1921.

Heutzutage aber muß wie vor dem Kriege eine bestimmte Norm an die Kost dieser Anstalten gestellt werden, nachdem nunmehr Lebensmittel mannigfacher Art in genügender Menge vorhanden sind. Vor allem tritt bei der Beköstigung die Frage nach der Zahl der *Calorien* in den Vordergrund, denn sie ist einer der Hauptanhaltspunkte, wenn auch nicht der ausschließliche, für den Wert der verabfolgten Speisen. *K. Wolf* hat im Jahre 1922 eingehende Untersuchungen von Kostproben verschiedener Speiseanstalten Württembergs, darunter die Tübinger Studentenküche, ausgeführt und mußte auf Grund der dabei gemachten Erfahrungen die derzeitige Ernährung als „minderwertig" ansprechen[1]).

Um so interessanter dürfte daher die Feststellung sein, ob beim Übergange von der Zeit der schlechten Ernährungslage unseres Volkes zu der jetzt besseren eine entsprechende Besserung im Nährwert der in öffentlichen Anstalten verabfolgten Speisen eingetreten ist. Diesbezügliche Untersuchungen wurden während der Zeit vom Oktober 1923 bis April 1924 im hiesigen hygienischen Institut ausgeführt. In gewissen Zeitabschnitten wurden Mittag- und Abendmahlzeiten der Volksküche, der Mensa academica, sowie der Zentralgefangenanstalt Freiburgs untersucht. Diese selbst entnommenen Portionen wurden einer eingehenden chemischen Analyse unterworfen, deren Ergebnis zur Feststellung des Rohenergiewertes sowie der ausnutzbaren Nährwerteinheiten führte. Gerade bei vegetabilischer Ernährung, wie man sie vornehmlich bei derartigen Speiseanstalten antrifft, ist die Feststellung derjenigen Calorienwerte, die überhaupt nur dem Organismus zugute kommen können, von besonderer Bedeutung. Ferner wurde nach dem Verfahren von *K. Wedemeyer* die Menge des verdaulichen Eiweißes in der Nahrung bestimmt, um so einen Anhaltspunkt für das Verhältnis von Rohproteinen zu den durch Pepsin verdaulichen Proteinen zu erhalten[2]).

Wenn auch von manchen Autoren Bedenken gegen die Bestimmung des verdaulichen Eiweißes mit Hilfe von künstlich hergestelltem Magensaft, wie dieses bei dem bekannten Verfahren von *Stutzer*, *Sjollema* und *Wedemeyer* der Fall ist, erhoben werden, so geben doch bei vergleichenden Untersuchungen die Resultate gute Aufschlüsse bezüglich der Bewertung der gesamten Eiweißstoffe betreffs ihrer Abbaumöglichkeit sowie Resorption durch den Organismus.

Auch wurde bei den Untersuchungen der Kostproben die Bestimmung von *Eisen-* und *Phosphorsäure* durchgeführt, um so einerseits für den blutbildenden Faktor, andererseits für die wertvollen Zellbestandteile, die Phosphate, die notwendigen Anhaltspunkte zu gewinnen.

---

[1]) *K. Wolf*, Die Verschlechterung der Nahrung in der Nachkriegszeit. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **98**, 48. 1922.

[2]) *A. Beythien*, Handbuch der Nahrungsmitteluntersuchung. Bd. I, S. 17. Leipzig 1914.

Tabelle 1. Mensa academica.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Tag der Untersuchung:	9. XI. 23 Mittagskost	19. XI. 23 Mittagskost	22. XI. 23 Mittagskost	30. XI. 23. Mittagskost	5. XII. 23 Mittagskost	10. XII. 23. Mittagskost	14. XII. 23. Mittagskost	18. II. 24. Mittagskost	27. II. 24. Abendkost	6. III. 24. Abendkost	9. V. 24. Mittagskost
Zusammensetzung der Mahlzeit bezüglich der angewandten Nahrungsmittel:	Nudeln und weiße Bohnen	Corned beef 50 g, Kartoffeln, grüne Erbsen, Karotten 1000 g	Corned beef 57 g, Endiviensalat 149 g, Kartoffeln 527 g	Fisch 69 g, weiße Bohnen und Kartoffeln 963 g	Corned beef 50 g, Karotten und Kartoffeln 1200 g	Rotwurst 54 g, Wirsing und Kartoffeln 1173 g	Nudeln 531 g Apfelmus 531 g	Rindfleisch 45 g Linsen und Kartoffeln 1185 g	Fleischwurst 48 g, Gemüse und Nudeln 1112 g	Wurst 45 g, Nudeln 500 g, Linsen 605 g	Fisch 66 g, grüner Salat 56 g, Nudeln 418 g
Gesamtgewicht der Mahlzeit:	845 g	1050 g	733 g	1032 g	1250 g	1227 g	1062 g	1200 g	1160 g	1150 g	535 g
Wasser %	77,90	82,41	81,90	77,55	84,53	87,45	79,86	77,16	84,19	75,42	72,57
Gesamt-Stickstoff %	0,59	0,48	0,55	0,60	0,36	0,27	0,27	0,51	0,26	0,72	0,85
Rohproteine %	3,68	3,00	3,44	3,75	2,25	1,69	1,68	3,18	1,64	4,50	5,31
Durch Pepsin verdauliche Proteine %	3,34	2,50	3,19	2,94	1,88	1,47	1,49	2,50	1,39	4,13	4,47
Restproteine %	0.34	0,50	0,25	0,81	0,37	0,22	0,19	0,68	0,25	0,37	0,83
Verhältnis Rohprotein zu verdaulichem Protein	1 : 0,90	1 : 0,83	1 : 0,93	1 : 0,78	1 : 0,83	1 : 0,87	1 : 0,88	1 : 0,78	1 : 0,84	1 : 0,92	1 : 0,84
Rohfett %	1,25	1,15	1,75	1,08	1,17	0,82	1,22	1,95	3,70	3,36	2,81
Verseifungszahl	—	279,5	264,2	—	257,9	—	223,3	262,5	244,4	262,2	240,3
Kohlenhydrate %	14,18	10,31	7,34	13,05	7,82	4,84	13,90	11,02	8,30	11,45	16,92
Rohfaser %	1,61	1,91	3,90	2,89	2,81	3,74	2,59	5,57	1,30	4,09	0,70
Mineralstoffe %	1,38	1,22	1,67	1,68	1,42	1.46	0,75	1,12	0,87	1,18	1,69
Alkalität der Asche (ccm N-Säure)	5,20	4,16	4,28	5,44	4,56	3,99	2,46	4,57	2,95	4,03	4,20
Asche (Alkalität = 1)	3,8	2,2	2,60	3,2	3,2	2,7	3,3	4,00	3,3	3,4	2,5
Eisen ($Fe^{\cdots}$) %	—	—	0,015	0,03	0,07	0,04	0,01	0,06	0,004	0,015	0,024
Phosphorsäure (P_2O_5) %	0,14	0,11	0,08	0,08	0,07	0,06	0,04	0,13	0,06	0,14	0,14
Natriumchlorid %	1,17	0,93	1,46	1,33	1,13	1,12	0,67	0,84	0,72	0,61	1,51
Rohenergiewert (Calorien)	720	685	444	824	652	422	807	916	885	1111	627
Ausnutzbare Nährwerteinheiten	308	302	218	364	282	193	228	393	320	506	288
Verhältnis von Rohenergiewert zu den ausnutzbaren Nährwerteinheiten	1 : 0,43	1 : 0,44	1 : 0,49	1 : 0,44	1 : 0,43	1 : 0,45	1 : 0,28	1 : 0,43	1 : 0,36	1 : 0,45	1 : 0,46

Tabelle II. Volksküche.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Tag der Untersuchung:	22. X. 23 Mittagskost	2. XI. 23 Abendkost	16. XII. 23 Mittagskost	21. I. 24 Mittagskost	25. I. 24 Mittagskost	28. I. 24 Mittagskost	6. II. 24 Mittagskost	11. II. 24 Abendkost	7. V. 24 Mittagskost
Zusammensetzung der Mahlzeit bezüglich der angewandten Nahrungsmittel:	Nudeln, Kartoffeln, Sauerkraut	Reis 603 g, Apfelmus 195 g	Mehlspeise 60 g, Kartoffeln 515 g, Sauerkraut 425 g	Frikadellen 85 g, Erbsen, Karotten, Kartoffeln 1015 g	Nudeln 630 g, weiße Bohnen 680 g	Rindfleisch 87 g Kartoffeln, 763 g, grüne Erbsen, gelbe Rüben 520 g	Gulasch und Kartoffeln	Frikadellen 95 g, Linsen und Kartoffelgemüse 1205 g	Leberwurstbrei 85 g Kartoffeln und Linsen 1275 g
Gesamtgewicht der Mahlzeit:	660 g	798 g	1000 g	1100 g	1310 g	1320 g	1075 g	1300 g	1360 g
Wasser %	80,75	86,85	79,28	75,23	76,49	76,68	81,90	74,84	76,08
Gesamt-Stickstoff %	0,34	0,10	0,23	0,42	0,51	0,25	0,43	0,62	0,55
Rohproteine %	2,13	0,63	1,43	2,63	3,19	1,56	2,69	3,87	3,44
Durch Pepsin verdauliche Proteine %	1,88	0,45	0,97	2,26	2,82	1,12	—	2,50	3,06
Restproteine %	0,25	0,18	0,46	0,37	0,37	0,44	—	1,37	0,38
Verhältnis von Rohprotein zu verdaulichem Protein	1 / 0,88	1 / 0,71	1 / 0,68	1 / 0,86	1 / 0,88	1 / 0,71	—	1 / 0,64	1 / 0,88
Rohfett %	0,98	0,38	3,97	4,24	1,94	6,14	3,70	3,11	2,13
Verseifungszahl	—	—	276,9	228,9	—	211,4	220,5	259,9	232,4
Kohlenhydrate %	11,64	10,61	8,75	11,85	12,77	9,30	6,84	11,86	11,68
Rohfaser %	3,04	0,98	5,14	4,66	4,41	4,86	3,58	5,17	2,13
Mineralstoffe %	1,46	0,55	1,43	1,39	1,20	1,46	1,29	1,15	1,33
Alkalität der Asche (ccm N-Säure)	3,28	1,27	4,86	3,40	4,06	4,43	3,20	5,1	4,79
Asche (Alkalität = 1)	2,2	2,3	3,4	2,40	3,3	3,0	2,5	4,4	3,6
Eisen (Fe''') %	—	—	0,03	0,02	0,03	0,03	0,03	0,012	0,008
Phosphorsäure (P_2O_5) %	0,02	0,09	0,08	0,16	0,11	0,11	0,07	0,13	0,13
Natriumchlorid %	1,20	0,39	1,13	1,03	1,02	1,19	1,15	0,76	0,84
Rohenergiewert (Calorien)	433	396	794	1087	1094	1342	782	1213	1518
Ausnutzbare Nährwerteinheiten (Calor.)	166	119	281	415	462	469	334	527	611
Verhältnis von Rohenergiewert zu ausnutzbaren Nährwerteinheiten	1 / 0,39	1 / 0,30	1 / 0,35	1 / 0,38	1 / 0,42	1 / 0,35	1 / 0,42	1 / 0,43	1 / 0,40

Tabelle III. Zentralgefangenenanstalt.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Tag der Untersuchung:	17. X. 23 Mittagskost	29. XI. 23 Mittagskost	29. XI. 23 Abendkost	19. III. 24 Mittagskost	19. III. 24 Abendkost	1. IV. 24 Tageskost	3. IV. 24 Tageskost	9. IV. 24 Tageskost	28. IV. 24 Mittagskost	30. IV. 24 Mittagskost	2. V. 24 Mittagskost
Zusammensetzung der Kost bezüglich der angewandten Nahrungsmittel:	Graupensuppe und Nudelgemüse	Graupensuppe	Linsengemüse	Reissuppe, Weißkohl mit Kartoffeln	Weiße Bohnen und Kartoffeln	a) Morgensuppe: Grießsuppe, b) Mittagessen: Graupensuppe 430 g, Erbsen- u. Kartoffelbrei 960 g, c) Abendkost: Reis 1020 g	a) Morgensuppe: Reissuppe 600 g, b) Mittagskost: Rindfleisch 75 g, Nudelgemüse 850 g, c) Abendkost: Grießbrei 1075 g	a) Morgensuppe: Brotsuppe 805 g, b) Mittagskost: Grießsuppe 455 g, Linsen und Kartoffeln 880 g, c) Abendkost: Nudelger. 1120 g	Graupensuppe 448 g, Spinat u. Kartoffeln 752 g	Grießsuppe 512 g, Kartoffelsalat 1108 g	Reissuppe 495 g, Mehlspeise 935 g
Gesamtgewicht der Mahlzeit:	710 g	880 g	920 g	936 g	1100 g	2410 g	2600 g	3260 g	1200 g	1620 g	1430 g
Wasser %	80,37	89,86	80,97	90,73	73,64	84,97	88,76	85,02	90,22	85,22	82,61
Gesamt-Stickstoff %	0,26	0,22	0,73	0,19	0,94	0,34	0,33	0,17	0,22	0,15	0,19
Rohproteine %	1,62	1,37	4,56	1,18	5,87	2,12	2,06	1,06	1,38	0,94	1,19
Durch Pepsin verdauliche Proteine %	1,36	1,19	4,06	0,87	4,56	1,81	1,93	0,62	1,22	0,81	1,06
Rest-Proteine %	0,26	0,18	0,50	0,31	1,31	0,31	0,13	0,44	0,16	0,13	0,13
Verhältnis von Rohprotein zu verdaulichem Protein	$\frac{1}{0,84}$	$\frac{1}{0,87}$	$\frac{1}{0,89}$	$\frac{1}{0,73}$	$\frac{1}{0,77}$	$\frac{1}{0,85}$	$\frac{1}{0,93}$	$\frac{1}{0,58}$	$\frac{1}{0,88}$	$\frac{1}{0,89}$	$\frac{1}{0,88}$
Rohfett %	1,40	0,82	1,36	1,33	1,26	1,35	0,98	1,30	0,93	0,85	1,14
Verseifungszahl	301,9	271,5	252,2	260,5	—	242,3	251,4	237,6	173,8	281,0	210,3
Kohlenhydrate %	15,47	6,96	8,65	3,83	13,58	10,04	6,62	10,14	4,62	10,83	13,73
Rohfaser %	0,61	0,20	3,08	1,91	3,63	0,50	0,76	1,30	0,93	0,79	0,54
Mineralstoffe %	0,53	0,79	1,38	1,02	2,02	1,02	0,82	1,02	1,60	1,37	0,97
Alkalität der Asche (ccm N-Säure)	1,27	2,82	4,38	3,30	10,1	2,50	1,67	2,61	3,09	4,78	2,52
Asche (Alkalität = 1)	2,4	3,5	3,1	3,2	5,0	2,4	2,0	2,5	1,9	3,5	2,6
Eisen ($Fe^{\cdot\cdot\cdot}$) %	—	—	—	0,04	0,009	0,014	0,05	0,09	0,01	0,01	0,012
Phosphorsäure (P_2O_5) %	0,06	0,09	0,07	0,05	0,29	0,07	0,05	0,10	0,04	0,05	0,08
Natriumchlorid %	0,53	0,92	1,17	1,40	0,74	0,93	0,82	1,00	1,17	1,02	0,94
Rohenergiewert (Calorien)	590	368	615	307	1006	1392	1162	1891	435	910	1026
Ausnutzbare Nährwerteinheiten (Cal.)	197	142	327	128	514	495	516	630	183	293	330
Verhältnis von Rohenergiewert zu ausnutzbaren Nährwerteinheiten	$\frac{1}{0,33}$	$\frac{1}{0,38}$	$\frac{1}{0,53}$	$\frac{1}{0,41}$	$\frac{1}{0,51}$	$\frac{1}{0,36}$	$\frac{1}{0,44}$	$\frac{1}{0,33}$	$\frac{1}{0,42}$	$\frac{1}{0,32}$	$\frac{1}{0,32}$

Die jeweilige **Kost** ist **stets für einen** ***Schwerbeschäftigten*** berechnet.

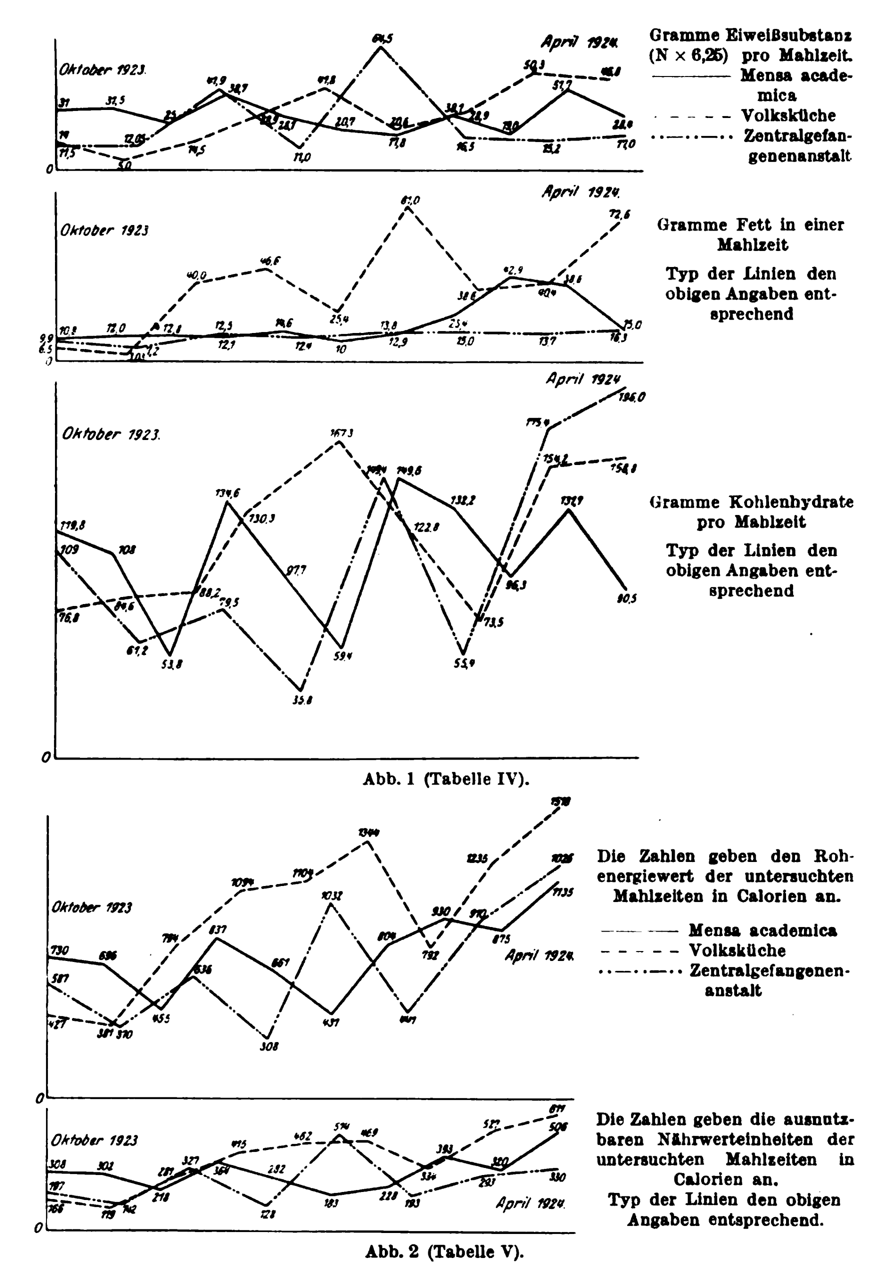


Abb. 1 (Tabelle IV).

Abb. 2 (Tabelle V).

In den vorstehenden Tabellen I, II und III sind die analytischen Befunde der untersuchten Speisen aufgezeichnet, die Mengen an Eiweißstoffen, Fetten und Kohlenhydraten in Tabelle IV (Abb. 1) kurvenförmig

wiedergegeben. Ferner stellt Tabelle V (Abb. 2) eine Aufzeichnung über die auf Grund der in den genannten Tabellen gemachten Befunde entsprechend berechneten Calorien sowohl bezüglich des Rohenergiewertes, wie auch die reinen Calorien dar.

Was zunächst die *Mensa academica* Freiburgs anbetrifft, deren Organisation und Einrichtungen sonst in jeder Hinsicht als mustergültig angesprochen werden müssen, so fallen bei den Untersuchungen die verhältnismäßig geringen Mengen an Eiweißstoffen und Fetten auf. Im Mittel betrug der Gehalt einer Mahlzeit an Rohproteinen 33 g, der an Fett 18,6 g. Ferner wurde der Rohenergiewert im Mittel zu 735 Calorien berechnet, die Anzahl an ausnutzbaren Nährwerteinheiten betrug 309 Calorien. Da die in der Mensa academica speisenden Personen in den besten Entwicklungsjahren stehen, durchweg eine angestrengte geistige und auch körperliche Tätigkeit (Sport, Turnen) ausüben, so muß ihnen zum mindesten in der Hauptmahlzeit eine ausreichende Nahrung dargeboten werden, die im Minimum 1000—1200 Calorien als Rohenergiewert aufweist. Nimmt man bei einem Erwachsenen — bei einem Körpergewicht von durchschnittlich 70 kg — den Gesamtbedarf an Nahrungsmitteln pro Tag zu etwa 2800—3000 Calorien an und rechnet nach *K. Thomas* für das Frühstück 780—880 Calorien, für das Abendessen ebensoviel ab, wobei der tägliche Brotbedarf eingeschlossen ist, so würden für die Hauptmahlzeit rund 1240 Calorien verbleiben[1]). Von dieser Anzahl Calorien muß eine genügende Menge durch Eiweiß gedeckt sein, und zwar zu einem Drittel durch tierisches, da nach den Ausführungen von *O. Kestner* und *W. Knipping* der geistige Arbeiter reichlich Fleisch aufnehmen muß[2]). *Kestner* führt u. a. aus, daß eine physiologisch richtige Ernährung pro Tag etwa 100 g Eiweiß fordert[3]). Auch *Rubner* stellt als Norm für einen geistigen erwachsenen Arbeiter von 60 kg Körpergewicht die Zahl von 2500 Calorien auf, wovon 410 Calorien auf 100 g Eiweiß, 465 Calorien auf 50 g Fett und 1640 Calorien auf 400 g Kohlenhydrate entfallen.

Besonders unsere Untersuchungen aus den Monaten November und Dezember 1923 lassen nur allzu deutlich einen zu geringen Gehalt an Calorien für die Hauptmahlzeit erkennen, der mitunter etwas mehr als die Hälfte bis zu $^2/_3$ der oben angeführten minimalen Grenze (1200 Calorien) betrug. Ziehen wir ferner die Tatsache in Betracht, daß mit zunehmendem Gehalt an Calorien auch eine Zunahme der *Vitamine* Hand in Hand geht, so verschlechtert sich dadurch die Kost noch mehr be-

---

[1]) *K. Thomas*, Nahrung und Ernährung. Berlin 1920.

[2]) *O. Kestner* und *W. Knipping*, Die Ernährung bei geistiger Arbeit. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 27.

[3]) *O. Kestner*, Beruf, Lebensweise und Ernährung. Klin. Wochenschr. 1923, I. Halbjahr, S. 150.

züglich ihres Nähreffektes. Es wäre vollkommen verfehlt, den Eiweißbedarf der Nahrung niedrighalten zu wollen, wie es von manchen Autoren bei sparsamer Ernährung, u. a. von *Chittenden*, *Hindhede* usw. in Betracht gezogen wird. Die Mengen von Eiweiß und Fett müssen bei einer richtig zusammengesetzten Nahrung Hand in Hand gehen, weder darf von dem einen zu wenig, noch zu viel vorhanden sein. Beide Nahrungsstoffe bilden im Verein mit den Kohlenhydraten gleichsam eine Kosteinheit. *Kruse* und *Hintze* messen dem Fett eine große Bedeutung als Volksnahrungsmittel zu, was auch vollkommen begründet ist. Doch muß auch dem Fleisch seine vollkommene Berechtigung wegen seines hohen, biologisch wertvollen Eiweiß- sowie Vitamingehaltes zuerkannt werden[1]). Des öfteren wurde auch von den Studenten der Mangel an Fleisch und Fett empfunden, dem gegenüber die ungeheure Menge von Kohlenhydraten steht, die wohl für einen schwer körperlich Arbeitenden angebracht sein mag, nicht aber für einen geistigen Arbeiter. Zu ähnlichen Befunden einer nicht ausreichenden Nahrung gelangte auch *E. Friedberger* bei seinen Untersuchungen über Ernährung und wirtschaftliche Verhältnisse der Greifswalder Studenten, wobei er eine Unterernährung von 45,2% der Studenten im S.-S. 1920 und im W.-S. 1920/21 feststellen konnte[2]). Aus unseren Untersuchungen geht ferner hervor, daß die *Menge* der verabfolgten Nahrung sehr variiert, die Grenzzahlen betrugen 845 und 1225 g. Es muß daher bei der Bemessung der Portionen auch auf das Maß ein gewisser Wert gelegt werden. Von besonderer Wichtigkeit aber erscheint die dauernde Kontrolle der Kost der Studentenküchen bezüglich des *Nährwertes* durch die hygienischen Institute, damit den Studenten auch wirklich eine ausreichende Nahrung geboten wird. Der Preis für die Kost muß selbstverständlich möglichst niedriggehalten werden, aber niemals darf auf Grund desselben eine Einschränkung und damit eine Herabsetzung des Nährwertes erfolgen.

Günstiger bezüglich der Verpflegung lagen die Verhältnisse bei der *Volksküche*. Wenn auch hier im Laufe des Novembers der Gehalt an Eiweißstoffen und Fetten pro Mahlzeit etwas hinter dem der Mensa academica zurückstand, so fand doch bald mit Besserung der gesamten wirtschaftlichen Lage auch eine solche der Kost statt, derart, daß die Menge der genannten Nahrungsstoffe die der Mensa erheblich überholte und auch stets weiterhin auf derHöhe blieb. Besonders war dieses beim Fett der Fall,wofür die auf Tabelle IV (Abb.1) aufgezeichneten Fettkurven einen deutlichen Beweis liefern. Der Preis der Mittags- und Abendkost betrug

[1]) *Kruse* und *Hintze*, Sparsame Ernährung. Dresden 1922.

[2]) *E. Friedberger*, Untersuchung über Ernährung und wirtschaftliche Verhältnisse der Greifswalder Studenten im S.-S. 1920 und im W.-S. 1920/21. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 29.

seinerzeit in der Volksküche 35 Pf., gegenüber 25 Pf. in der Mensa academica. Daraus geht hervor, daß ein geringer Zuschuß an Geldmitteln genügt, um die Kost vollwertiger zu gestalten. Bei der Volksküche betrug der Rohenergiewert im Mittel 966 Calorien, der Gehalt an ausnutzbaren Nährwerteinheiten 376 Calorien. Mithin ist im ersteren Falle ein Mehr von 24%, im letzteren von 18% gegenüber der Kost der Mensa zu verzeichnen[1]).

Wenig günstig lagen die Verhältnisse in bezug auf den Nährwert der Speisen bei der *Zentralgefangenanstalt.* Bei der Untersuchung der Kostproben betrug der Gehalt an Eiweißstoffen im Mittel 23,7 g, der an Fett 12,5 g, wobei noch in Betracht zu ziehen ist, daß das Eiweiß fast ausschließlich von pflanzlichen Nahrungsmitteln herrührt, seine biologische Wertigkeit mithin unter der einer gemischten Kost entstammenden liegt. Auch im Caloriengehalt ist eine erhebliche Verminderung gegenüber der Mensa- und Volksküchenkost zu verzeichnen. Der Rohenergiewert beträgt im Mittel 657 Calorien pro Mittags- oder Abendmahlzeit, die ausnutzbaren Nährwerteinheiten beliefen sich auf 264 Calorien. Selbst die gesamte verabfolgte Tageskost, deren analytische Befunde in Nr. 2/3, 4/5, 6, 7, 8 aufgezeichnet sind, weisen im Mittel einen Rohenergiewert von nur 1348 Calorien auf. Rechnet man hierzu die tägliche Brotration in Höhe von 500 g mit 1200 Calorien, so würde der gesamte calorische Effekt pro Tag rund 2550 Calorien betragen. Die angeführten Zahlen gelten für einen *Schwerbeschäftigten.*

Auf seiner Versammlung in Dresden im Jahre 1905 hat der Verein deutscher Strafanstaltsbeamten beschlossen, die Forderung von 100 bis 110 g Eiweiß, 56 g Fett und 500 g Kohlenhydrat als Mindestmaß anzunehmen[2]). Danach würde sich eine Calorienzahl von 2951 ergeben. Die auf Grund unserer Untersuchungen errechnete steht demnach um 13,5% hinter jener zurück. Soll ein Gefangener schwere Arbeit leisten, so müssen ihm in der täglichen Nahrung wenigstens 3000 Calorien, wenn nicht mehr, gereicht werden und vor allen Dingen dürfen diese sich nicht lediglich auf den ungeheuren Ballast an Kohlenhydraten stützen. Auch muß bei der Auswahl der Nahrungsmittel einigermaßen der Vitamingehalt berücksichtigt werden, um die Betreffenden arbeitsfähig und gesund zu erhalten. Des öfteren trat bei den Gefangenen Nachtblindheit (Hemeralopie) auf, was wohl ohne Zweifel auf die wenig gute Ernährung bzw. den Vitaminmangel zurückzuführen sein dürfte. Auf unsere Anregung hin wurden den betreffenden Patienten seitens

---

[1]) *Flügge* stellte die Forderung auf, daß die Mittagsmahlzeit in den Volksküchen im Mittel 40—50 g Eiweiß, 30 g Fett und 160 g Kohlenhydrate enthalten soll. — *C. Flügge,* Grundriß der Hygiene. Leipzig 1912., S. 200.

[2]) *v. Gruber, Ficker, Rubner,* Handbuch der Hygiene. Leipzig 1912. Bd. IV, 1, S. 258.

des Gefängnisarztes Apfelsinen verordnet, worauf eine Behebung des Leidens eintrat.

Für die richtige Bewertung der Kost in den öffentlichen Speiseanstalten sowie in den Gefängnissen kommen 2 Hauptpunkte in Betracht: 1. in jeder Hauptmahlzeit muß die nötige Menge von Calorien enthalten sein, 2. der Vitamingehalt muß unter allen Umständen mehr Berücksichtigung finden als bisher. Was den zuerst genannten Punkt anbetrifft, so sollte, wie bereits erwähnt, der Rohenergiewert zum mindesten 1000—1200 Calorien bei gemischter Kost betragen. Diese dürfen nicht nur pro Kopf errechnet sein auf Grund der dem einzelnen zustehenden Menge, sondern Stichproben müssen diesbezüglich einer eingehenden Untersuchung unterworfen werden. Was den Vitamingehalt anbetrifft, so sollten mehr frische Gemüse bei der Verabreichung der Speisen Verwendung finden als die getrockneten Samen von Erbsen, Linsen und weißen Bohnen. Denn gerade die frischen grünen Pflanzenblatteile enthalten große Mengen der so wertvollen Diätfaktoren A, B und C. Besonders Spinat, Salat und Tomaten sind reich an Vitaminen A und B. Wie diesbezügliche Untersuchungen zeigten, lassen sich nachstehende pflanzliche Produkte bezüglich ihres B-Vitamingehaltes wie folgt ordnen:

Tomate > Spinat > Kohl > Kohlrübe > Karotten > Kartoffeln > Zuckerrüben >[1]).

Für das Vitamin A bestehen nahezu die gleichen Verhältnisse[2]). Sehr reich an Vitamin C sind Apfelsinen, Citronen, Tomaten, roher Kohl, in geringerem Maße die Kartoffel. Doch bildet auch sie eine ansehnliche Vitaminquelle, da sie in größeren Mengen konsumiert wird. *H. Wieland* gibt u. a. an, daß überwinterte Kartoffeln vitaminärmer sind als frische[3]).

Wichtig für eine auskömmliche Ernährung ist auch die genügende Anwesenheit von Vitamin B, das, wie bekannt, fördernd auf den Stoffwechsel wirkt, den Appetit anregt und eine erhöhte Nahrungsaufnahme nach sich zieht. Von diesem Diätfaktor sagt *W. Stepp*, daß für die ordnungsgemäße Verarbeitung einer bestimmten, mit der Nahrung zugeführten Calorienmenge auch eine bestimmte Menge von B-Vitaminen notwendig ist[4]). Je geringer die Anzahl der zugeführten Calorien, um so größer ist die Gefahr, daß zu wenig Vitamin B aufgenommen wird.

---

[1]) *B. Sjollema*, Ergebnisse und Probleme der modernen Ernährungslehre. München 1922.

[2]) Item.

[3]) *H. Wieland*, Welche Vitaminformen sind in den Kartoffeln vorhanden? Klin. Wochenschr. 1922, 1. Halbj., S. 607.

[4]) *W. Stepp*, Über den derzeitigen Stand der Vitaminlehre mit besonderer Berücksichtigung ihrer Bedeutung für die klinische Medizin. Klin. Wochenschr. 1922, S. 884.

Sämtliche uns bisher bekannten Vitamine sind für den Stoffwechsel unentbehrlich und müssen ihre Mengen stets in bestimmten Verhältnissen zueinander stehen, um den wachsenden sowie fertig gebildeten Organismus auf seiner Höhe zu erhalten. *A. Wondzinski* führt u. a. an, daß für die Ernährung der Jugend besonders das Vitamin D von besonderer Bedeutung sei[1]).

Was nun den Gehalt an *Eisen* und *Phosphaten* anbetrifft, so lassen sich aus den Befunden keine Rückschlüsse auf die Minderwertigkeit dieser oder jener Kost ziehen. Die gefundenen Werte an genannten Stoffen sind außerordentlich schwankend und stehen auch in keinem konstanten Verhältnis zu der Menge der verabfolgten Speisen. Sie werden ja von den Nahrungsmitteln übernommen, und diese nehmen sie, soweit es sich um pflanzliche Produkte handelt, direkt aus dem Boden auf. Ist dieser arm an Eisen und Phosphaten, so wirkt sich dieses auch auf die Pflanze aus. Aber auch sie müssen in jeder Nahrung anwesend sein, da sie 2 lebenswichtige Faktoren beim Stoffwechsel der Zelle sind. Sie sind unentbehrlich für den Organismus, denn sicherlich ist mit dem Aufbau des Hämoglobins die Tätigkeit des Eisens allein nicht erschöpft, sondern seine Rolle ist eine bei weitem größere[2]). Sehr interessant ist der Befund von *Sherman*, der bei 70 kg Körpergewicht die Menge an Phosphor im Harn und Faeces täglich zu 0,88 g im Mittel berechnete[3]).

Aus unseren Befunden ergeben sich für die Mensa academica 0,91 g P_2O_2, entsprechend 0,39 g Phosphor; für die Volksküche 1,17 g P_2O_2, entsprechend 0,51 g Phosphor pro Mahlzeit. Da der Caloriengehalt der Mensa academica im Mittel 735, der bei der Volksküche im Mittel 966 Calorien betrug, so würde mit der jeweiligen doppelten Anzahl von Calorien der Phosphorverbrauch zur Genüge gedeckt sein.

Bei der *Zubereitung* der Speisen in öffentlichen Verpflegungs- sowie in den Gefangenenanstalten muß ein besonderer Wert auf eine gute Genießbarkeit gelegt werden. Nur allzuoft werden Klagen über „Abgegessensein“ usw. laut, das längere Zeit hin auf den Organismus einen schädigenden Einfluß ausüben würde. Mit wenig Würze und Gewürzen kann diesem Übelstande leicht abgeholfen werden, wodurch u. a. auch eine erhöhte Magensaftsekretion hervorgerufen wird, die einerseits appetitanregend, andererseits fördernd auf die Resorption der Nahrungsstoffe einwirken würde. Vom Standpunkt der Vitaminforschung ist es vollkommen verkehrt, Gemüse, Kartoffeln, Fleisch länger als notwendig,

[1]) *A. Wondzinski*, Findet in der gegenwärtigen Volksernährung Deutschlands die Qualität der Nahrung, besonders hinsichtlich des Vitamingehaltes, die genügende Berücksichtigung? Arch. f. soz. Hyg. u. Demographie **15**, 320.

[2]) *E. Abderhalden*, Lehrbuch der physiologischen Chemie. **2**, S. 771. Berlin 1915.

[3]) *B. Sjollema*, Probleme und Ergebnisse der modernen Ernährungslehre. München 1922. S. 174.

d. h. bis sie gar sind, kochen zu lassen oder gar dabei überhohe Temperaturen anzuwenden, da hierbei der größte Teil der so überaus wertvollen Diätfaktoren, wenn nicht ganz, so doch zum größten Teile zerstört wird. Auch die Anwendung von Aufschlußmitteln, wie Natriumbicarbonat für getrocknete Hülsenfrüchte, ist zu verwerfen, da nach diesbezüglich ausgeführten Untersuchungen diese Stoffe ebenfalls zerstörend auf die Vitamine einwirken[1]).

Der *Nährwert* der in Speiseanstalten usw. verabfolgten Kost muß ein derartiger sein, daß jede dort beköstigte Person eine gute, kräftige Mahlzeit erhält, denn sonst ist das ganze weiter nichts als eine Vorspiegelung falscher Tatsachen. Denn der größte Teil der auf diese Weise sich beköstigenden Personen stehen im besten Lebensalter bei durchweg intensiver geistiger oder körperlicher Arbeit. Besonders nach so manchen Jahren schwerer Entbehrungen ist es unter allen Umständen erforderlich, minderbemittelten, täglich in anstrengender Arbeit stehenden Personen für geringes Entgelt eine bekömmliche und qualitativ ausreichende Nahrung zu geben.

Überblicken wir die Ergebnisse vorliegender Untersuchungen, so sind sie im allgemeinen wenig erfreulich. Sie sind aber ein *Spiegelbild unserer wirtschaftlichen Not*, unter der besonders auch die Volksernährung leiden muß.

Wir sehen aber auch zu unserer Freude, daß in den letzten Monaten mit den *wirtschaftlich besseren Verhältnissen auch die Ernährung anfängt, sich zu heben*, wie das auf den beiliegenden Kurven zum Ausdruck kommt.

Uns liegt *vor allem auch die Ernährung unserer akademischen Jugend am Herzen* und da dürfte, wie oben bereits angedeutet, eine *sorgfältige Nährwertskontrolle* der dargebotenen Nahrung seitens der hygienischen Institute in *der von uns jetzt geübten Weise überall dringend zu empfehlen sein.*

Es ist das um so notwendiger, als die körperliche Ertüchtigung unserer Jugend allgemein als dringendes Erfordernis anerkannt wird, ebenso wie die Ausübung von Leibesübungen, Turnen, Spiel und Sport als Pflicht jedes Akademikers angesehen werden muß. Unbedingte Voraussetzung ist dabei eine ausreichende Ernährung. *Ohne eine solche ist der Sport für den Körper schädlich.*

Die Studentenküchen sind nur dann eine wirklich segensreiche Einrichtung, wenn diese Forderungen erfüllt sind. Hier dürfte eine diesbezügliche Belehrung der akademischen Jugend von Nutzen sein. Es würden die jungen Leute sicher bereit sein, wenige Pfennige mehr für die Mahlzeiten anzulegen, wenn sie der Überzeugung sein können, eine in jeder Beziehung wirklich vollwertige Nahrung zu erhalten.

Unsere Untersuchungen stehen vollkommen mit den klinischen Befunden, die *H. Rautmann* bei seinen Untersuchungen an einer großen

[1]) Item S. 71.

Anzahl von Freiburger Studenten in einer vor kurzem erschienenen Arbeit ermittelt hat, in vollem Einklang[1]). Er kommt zu dem Schlusse, daß die bisherigen Ergebnisse seiner Freiburger Studentenuntersuchungen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von *Kuhn* und *Fetscher* in *Dresden* und denjenigen von *Weitz* in *Tübingen* darauf hinweisen, daß zur Zeit der Gesundheitszustand unserer akademischen Jugend wenig günstig ist, wobei er insbesondere die *Untergewichtigkeit* bei *überdurchschnittlicher Körperlänge* und die *mangelhafte Entwicklung des Fettpolsters* sowie der *Muskulatur* als ernstes Zeichen *unzureichender Ernährung* hervorhebt.

Es kann nicht genug betont werden, daß die Sicherstellung einer ausreichenden, kräftigen Ernährung des deutschen Studenten einer der Kardinalpunkte ist für ihre geistige und körperliche Ertüchtigung.

[1]) *H. Rautmann*, Zur ärztlichen Untersuchung der deutschen Studentenschaft. Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 18.

(Aus dem Staatl. Medizinal-Untersuchungsamt Breslau.)

Der Wert der Weil-Felixschen Reaktion mit aktivem und inaktivem Serum in sanitätspolizeilicher Hinsicht.

Von

Prof. Dr. **Kathe.**

Die Befürchtung, die wir im Laufe des Jahres 1919 hegten, das *Fleckfieber*, früher heimisch in unseren östlichen Provinzen, aber bis zum Kriege schon jahrzehntelang zu einer ausgesprochenen Fremdseuche geworden, werde sich in Schlesien wieder einbürgern, hat sich glücklicherweise als unbegründet erwiesen.

Die Grenze trennt nicht nur Länder, sie scheidet auch Völker von sehr verschiedenem Kulturzustand. Vor allem aber hat sich auch gegenüber dieser Infektionskrankheit unser gesetzlich geregelter Seuchenschutz als voll leistungsfähig erwiesen. Die schlesische Ostmark darf im wesentlichen wieder als fleckfieberfrei gelten, wie aus der folgenden Zusammenstellung der amtlich gemeldeten Fleckfiebererkrankungs- (E) und Todes-Fälle (T) in Schlesien während der letzten 5 Jahre hervorgeht:

Tabelle I.

	1919		1920		1921		1922		1923	
	E.	T.	E.	T.	E.	T.	E.	T.	E.	T.
Regierungs-Bezirk Breslau . . .	90	4	33	1	1	—	—	—	—	—
„ „ Liegnitz . . .	32	7	—	—	5	—	—	—	—	—
Oberschlesien	372	62	72	10	5	—	1	—	1	1

Daß wir uns aber hier in Schlesien auf dem Gebiete der Seuchenbekämpfung unablässig in einem Zustande erhöhter Gefechtsbereitschaft halten müssen, ist jedem gegenwärtig, der nicht blind sein will gegenüber geographischen Bedingtheiten und außenpolitischen Möglichkeiten. Auch die Abwehr des Fleckfiebers verlangt, trotz des derzeitigen günstigen Standes, unsere volle Aufmerksamkeit.

Unschätzbare Dienste im Kampfe gegen diese Seuche hat uns in der Kriegs- und Nachkriegszeit die von *Weil* und *Felix* 1916 entdeckte Seroreaktion mit den Proteus-X-Stämmen geleistet. Sie lieferte uns die zuverlässigsten Unterlagen für unsere sanitätspolizeilichen Maßnahmen.

Der hohe Wert dieser Untersuchungsmethode wird nicht wesentlich durch gelegentliche Versager gemindert, die vor allem darin zu sehen sind, daß nach unseren Erfahrungen selbst stark positive Reaktionen beobachtet werden bei Erkrankungen, bei denen jeder Fleckfieberverdacht mit Sicherheit auszuschließen ist.

Immerhin, solche serologischen Fehldiagnosen können zunächst zu recht unangenehmen Weiterungen führen, und es wäre daher von großer praktischer Bedeutung, über eine „*Bestätigungsreaktion*" zu verfügen, die es uns gestattet, zwischen einem positiven Weil-Felix bei Fleckfieber und einem positiven Weil-Felix infolge einer echten Proteusinfektion, um die es sich dann häufig, wenn auch keineswegs stets handeln dürfte, zu unterscheiden.

Nach Mitteilungen in der neuesten Fachliteratur könnte es den Anschein erwecken, als ob wir tatsächlich bereits über ein zuverlässiges derartiges Verfahren verfügen. *Sonnenschein*[1]) schließt eine Arbeit über „Proteus-X-19-Agglutination bei Proteusinfektion" mit den Worten: „Für die *Fleckfieberdiagnose* ergibt sich daraus die Forderung, in zweifelhaften Fällen zunächst klinisch und bakteriologisch eine gewöhnliche Proteusinfektion auszuschließen, dann aber die Weil-Felix-Reaktion gleichzeitig mit aktivem und inaktivem (1 Stunde 56°) Krankenserum anzustellen. Gleichsinnig positiver Ausfall spricht für Proteusinfektion, positiver Ausfall nur mit aktivem, negativer mit inaktivem Serum beweist Fleckfieber."

Die Frage nach der Thermoresistenz der die Weil-Felix-Reaktion bedingenden Stoffe im Blute Fleckfieberkranker bzw. der Proteus-X-19-Immunagglutinine hängt aufs engste zusammen mit der anderen nach der ursächlichen Bedeutung dieses Mikroorganismus für die Fleckfieberinfektion. Sie hier wieder anzuschneiden, kann nicht meine Aufgabe sein, da es für mich jetzt lediglich darauf ankommt, zur Klärung einer für die praktische Seuchenbekämpfung außerordentlich wichtigen Frage beizutragen: liegen die Verhältnisse tatsächlich bereits jetzt so klar, wie *Sonnenschein* das annimmt?

Die Forschung richtete sich sofort nach den ersten Feststellungen von *Weil* und *Felix* auf die Natur der fraglichen, die Agglutination der X-Bacillen bewirkenden Stoffe im Krankenserum, und im Anschluß an entsprechende frühere Studien über Agglutinine gegenüber anderen Mikroorganismen prüfte man auch ihre Widerstandsfähigkeit gegen höhere Wärmegrade.

Die Versuchsergebnisse sind nun keineswegs als so übereinstimmend anzusehen, wie man das aus den Darstellungen in neueren Arbeiten, auch der *Sonnenscheins*, annehmen könnte.

Als einer der ersten hat wohl *Dietrich*[1]) die Frage an der Hand von 81 Seren Fleckfieberkranker bzw. -genesender geprüft. Nach seinen Feststellungen „machte

es keinen wesentlichen Unterschied, ob die Sera aktiv oder inaktiv zur Verwendung kommen, wenngleich sich einige Male beobachten ließ, daß die Titergrenze bei inaktiviertem Serum etwas hinter der bei aktivem zurückblieb".

Von den späteren Untersuchern wurden dann Parallelversuche mit Fleckfieberseren und hauptsächlich von Tieren gewonnenen Proteus X-19-Immunseren angesetzt.

Hamburger und *Bauch*[2]) fanden, daß im Gegensatz zu X-19-Immunseren, deren agglutinierende Wirkung erst durch Einwirkung von Temperaturen von 75—80° zerstört wurde, die Agglutinationskraft von Krankenseren durch Wärmegrade von 50—55° geschwächt, von 55—60° teils völlig, teils erheblich zerstört wurde. Nach ihrer Ansicht würde demnach die endgültige Inaktivierungsgrenze um 60° herum liegen. *Czépai*[3]) fand sie bei 63°, während die Proteus-X-19-Immunagglutinine darüber hinaus thermostabil waren. Ganz ähnliche Beobachtungen machte *Jakobitz*[4]), der für seine Versuche 1 Kaninchen-Proteus-X-19-Immunserum und 6 Fleckfieberkrankenseren verwandte. Immerhin bemerkt er, daß sich die Agglutinine der letzteren hinsichtlich der Empfindlichkeit gegen höhere Temperaturen nicht ganz gleichmäßig verhielten. *Braun* und *Salomon*[5]) äußern sich etwa in dem gleichen Sinne, doch betonen auch sie, daß gelegentlich Fleckfiebersera trotz der Erhitzung auf 56° ihre agglutinierende Wirkung beibehalten.

Bei den von *Werner* und *Leoneanu*[6]) vorgenommenen Immunisierungsversuchen mit X 19 an Menschen ergab sich eine größere Thermoresistenz dieser Agglutinine, als sie bei den Fleckfieberseren, und eine geringere, als sie bei den Kaninchenimmunseren beobachtet wurde.

Daß auch, entsprechend den Ergebnissen dieser Versuche mit Seren von künstlich immunisierten Menschen und Tieren, die Serumagglutinine mit Proteus natürlich Infizierter eine Resistenz beim Erhitzen auf 56° besitzen, haben die Untersuchungen von *C. Prausnitz*[7]) und *Sonnenschein*[8]) gezeigt.

Nach allen diesen Beobachtungen kann es demnach keinem Zweifel mehr unterliegen, daß die X-19-Agglutinine, die im Verlaufe einer natürlichen Proteusinfektion oder aber durch eine künstliche Immunisierung mit X 19 gebildet werden, sich Temperaturen von 56° C gegenüber als resistent erweisen.

Durchaus nicht so übereinstimmend sind dagegen die Versuchsergebnisse hinsichtlich der Thermolabilität der im Fleckfieberkrankenserum nachweisbaren X-19-Agglutinine.

Da exakte Versuchsanordnungen sicher bei jedem der erwähnten Forscher zur Anwendung gelangt sind, scheint mir der Schluß gerechtfertigt, daß bei den Fleckfieberseren die Thermoresistenz der die Weil-Felix-Reaktion bedingenden Stoffe eine schwankende ist; und um so eher vermute ich das, als bereits von verschiedenen Autoren (*Dietrich*, *Braun* und *Salomon*, *Jakobitz*) auf solche gelegentlichen Abweichungen von der Regel hingewiesen ist.

Auch ohne meine eigenen Beobachtungen würde ich daher gegen *Sonnenscheins* Vorschlag schwerste Bedenken geltend machen müssen, bei Fleckfieberverdacht die Weil-Felix-Reaktion mit „aktivem *und* inaktivem (1 Stunde 56°) Krankenserum anzustellen" und die Ergebnisse nach dem Gesichtspunkt zu beurteilen, „gleichsinnig positiver Ausfall spricht für Proteusinfektion".

Die Fleckfieberdiagnose bzw. die Ablehnung des Verdachtes auf Grund serologischer Prüfung ist sanitätspolizeilich von so einschneidender Bedeutung, daß das Verfahren auf ganz sicherer Grundlage ruhen muß.

Ergebnisse eigener Untersuchungen bei Fleckfieberkranken aus der ersten Hälfte des Jahres 1920, die ich unseren damaligen Niederschriften entnehme, liefern nun meines Erachtens den schlagenden Beweis, daß das von *Sonnenschein* empfohlene Verfahren zu folgenschweren Irrtümern in der Fleckfieberdiagnostik führen kann.

Es handelt sich um 30 sichere Exanthematicusfälle. Die ersten 21 betrafen eine Epidemie auf einem Dominium, an der 15 polnische Wanderarbeiter, 4 Russen und auch deutsche Gutsangestellte beteiligt waren. Sämtliche Patienten genasen, teilweise nach sehr schwerem Krankheitsverlauf. Die restlichen 9 sporadischen Fälle betrafen ausschließlich ausländische Wanderarbeiter. Auch von ihnen ist meines Wissens keiner gestorben.

Die Blutproben wurden in den verschiedensten Stadien der Erkrankung bzw. erst während der Genesung entnommen.

Wir prüften die Seren mit 24stündigen lebenden X-19-Kulturen, und zwar in aktivem Zustande, sowie nach einstündiger Erhitzung auf 56°, 60° und 65° C. Die nachstehende Tabelle gibt einen Überblick über die Agglutinationstiter.

Tabelle II.

Serum	Titer der Weil-Felix-Reaktion:				Serum	Titer der Weil-Felix-Reaktion:			
	Serum aktiv	erhitzt 1 Stunde auf				Serum aktiv	erhitzt 1 Stunde auf		
		56° C	60° C	65° C			56° C	60° C	65° C
1	1:400 +	1:800 +	1:200 +	1:50 –	16	1:25200 +	1:25200 +	1:3200 +	·
2	1:400 +	1:50 +	1:50 –	1:50 –	17	1:3200 +	1:12800 +	1:50 +	·
3	1:1600 +	1:1600 +	1:400 +	1:50 –	18	1:1600 +	1:6400 +	1:1600 +	·
4	1:1600 +	1:1600 +	1:400 +	1:50 –	19	1:200 +	1:100 +	1:50 –	1:50 –
5	1:1600 +	1:800 +	1:400 +	1:50 –	20	1:800 +	1:400 +	·	·
6	1:102400 +	1:25600 +	1:6400 +	1:50 –	21	1:1600 +	1:1600 +	1:200 +	1:50 –
7	1:1600 +	1:3200 +	1:400 +	1:50 –	22	1:12800 +	1:51200 +	1:6400 +	1:50 –
8	1:1600 +	1:3200 +	1:800 +	1:50 –	23	1:800 +	1:1600 +	1:1600 +	1:50 –
9	1:102400 +	1:12800 +	1:12800 +	1:50 –	24	1:3200 +	1:1600 +	1:100 +	1:50 –
10	1:400 +	1:400 +	1:100 +	1:50 –	25	1:25600 +	1:6400 +	1:200 +	1:50 –
11	1:102400 +	1:25600 +	1:800 +	1:50 –	26	1:3200 +	1:1600 +	1:1600 +	1:50 –
12	1:204800 +	1:6400 +	1:6400 +	1:50 –	27	1:6400 +	1:12800 +	1:1600 +	1:800 +
13	1:3200 +	1:1600 +	1:800 +	1:50 –	28	1:102400 +	1:12800 +	1:6400 +	1:50 +
14	1:3200 +	1:1600 +	1:1600 +	1:50 –	29	1:3200 +	1:6400 +	1:1600 +	1:1600 +
15	1:400 +	1:200 +	1:100 +	1:50 –	30	1:400 +	1:800 +	1:800 +	1:100 +

Von diesen 30 sicheren Fleckfieberseren zeigten nur 15 eine nicht einmal sehr erhebliche Absenkung des Agglutinationstiters für X-19-Bacillen nach voraufgegangener einstündiger Erhitzung auf 56° C. In

5 Fällen blieb der Titer konstant, in 10 Fällen wurde er durch die Erhitzung sogar etwas erhöht. Diese Zunahme der Agglutinationskraft des Serums ist von *Sonnenschein* bei einem Falle von positivem Weil-Felix bei natürlicher Proteusinfektion, von *Prausnitz* bei einem Selbstversuch (künstliche Immunisierung mit abgetöteter X-19-Kultur) beobachtet worden. Ich habe das gleiche bei mir feststellen können. Ich vaccinierte mich, nachdem ich zuvor einen negativen Weil-Felix festgestellt hatte, 2 mal mit abgetöteter X-19-Kultur. Eine Woche nach der zweiten Injektion war mein Weil-Felix:

Serum aktiv 1 : 100 +
„ 1 Stunde 56° 1 : 200 +
„ 1 „ 60° 1 : 50 –
„ 1 „ 65° 1 : 50 –.

Der Anstieg des Agglutinationstiters für X-19-Bacillen nach Inaktivierung des Serums kommt also bei echtem Fleckfieber wie nach künstlicher Immunisierung, wie auch offenbar bei gewöhnlicher Proteusinfektion vor; er ist also nach keiner Richtung bedeutungsvoll.

Die einstündige Erhitzung des Fleckfieberkrankenserums auf 60° C bewirkt eine erhebliche Schädigung der agglutinierenden Substanz. Von 29 nach der Richtung geprüften Seren gaben 3 in der Verdünnung 1 : 50 einen negativen Weil-Felix, bei weiteren 23 war zum mindesten eine mehr oder minder starke Absenkung des Titers zu konstatieren. Bei 1 Serum war er gleich, bei 2 höher als der Titer des aktiven Serums.

Die Erhitzung auf 65° C machte von 26 geprüften Fleckfieberseren 23 unwirksam gegen X-19-Bacillen, nur 3 zeigten noch einen positiven Weil-Felix mit mehr oder minder abgesenktem Titer.

Die Prüfung der Seren von 30 sicheren Fleckfieberfällen ergab demnach keine auch nur annähernde Gesetzmäßigkeit in dem Sinne, daß die einstündige Erhitzung auf 56° C die für Fleckfieber charakteristischen Proteus-X-19-Agglutinine in höherem oder geringerem Grade zerstört. Selbst die Erhitzung der Seren auf 60° C bewirkte nicht regelmäßig eine Absenkung des Agglutinationstiters; und da offenbar Proteus-Immunagglutinine durch Temperaturen auf 60° C ebenfalls geschädigt bzw. vernichtet werden können, würde auch eine solche Versuchsanordnung nicht eine zuverlässige „Bestätigungsreaktion" ermöglichen.

Schlußfolgerungen:

1. Die Weil-Felixsche Reaktion hat sich in der Fleckfieberdiagnostik bewährt. Gelegentliche Versager nach der positiven Seite können durch Proteus vulgaris-Infektionen und nach eigenen, hier nicht näher beschriebenen Feststellungen auch ohne solche vorkommen.

2. Die Bestätigungsreaktion zur Unterscheidung von Fleckfieber- und von Proteusinfektionen, aufgebaut auf der Voraussetzung, daß die

einstündige Erhitzung des Fleckfieberserums auf 56° C die agglutinierende Substanz zerstört bzw. in ihrer Wirksamkeit schwächt, arbeitet unzuverlässig und ist daher sanitätspolizeilich unbrauchbar.

3. Sanitätspolizeilich ist nach wie vor ein positiver Weil-Felix im Sinne der Fleckfieberfeststellung zu verwerten, falls nicht epidemiologische und klinische, gegebenenfalls auch bakteriologische Tatsachen (Nachweis einer Proteusinfektion) mit völliger Sicherheit gegen Fleckfieber sprechen.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Dietrich*, Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 1570. — [2]) *Hamburger* und *Bauch*, Dtsch. med. Wochenschr. 1917, S. 1130. — [3]) *Czépai*, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 40. — [4]) *Jakobitz*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **81**, 251. 1918. — [5]) *Braun* und *Salomon*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **81**, 20. 1918. — [6]) *Werner* und *Leoneanu*, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 22 u. 49. — [7]) *Prausnitz, C.*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **84**, 103. 1920. — [8]) *Sonnenschein*, Dtsch. med. Wochenschr. 1924, S. 102.

(Aus dem Institut „Robert Koch". — Serologische Abteilung: Geheimrat *Otto*.)

Zur Kenntnis des „anaphylaktischen Reaktionskörpers".

Von

R. Otto und **T. Shirakawa** (Taihoku).

Vor einer Reihe von Jahren hat der eine[1]) von uns den Nachweis erbracht, daß sich die Anaphylaxie passiv mit dem Serum vorbehandelter Tiere auf normale Meerschweinchen übertragen läßt[2]). Als Träger dieser Serumwirkung wurde von *R. Otto* ein besonderer Antikörper angesprochen, der von ihm als „anaphylaktischer Reaktionskörper" bezeichnet ist. Es sollte damit zum Ausdruck gebracht werden, daß auch bei der passiven Anaphylaxie eine Änderung in der Reaktionsfähigkeit der Körperzellen eintritt. Um den anaphylaktischen Zustand zu erzeugen, muß dieser Antikörper erst von den Körperzellen verankert werden. Für diese „passive" Anaphylaxie läßt sich der Kaninchenorganismus (*Nicolle*) schlecht als Reagens benutzen (vgl. *Doerr*[3])], während das Phänomen beim Meerschweinchen unter geeigneten Versuchsbedingungen jeder Zeit leicht sowohl mit homologem wie heterologem Antiserum demonstrierbar ist [*Otto*[1])].

Friedberger, *Schiff* und *Moore*[4]) haben später die Frage geprüft, an welcher Eiweißfraktion des Antiserums der anaphylaktische Reaktionskörper hafte. Wie sie fanden, ging bei der Fraktionierung des Antiserums mittels Dialyse und Kohlensäureeinleitung die passiv anaphylaktisierende Wirkung meist fast völlig in ihre sog. Albuminfraktion über. Beim Aussalzen des Serums mit Magnesiumsulfat erlitt das passive Präparierungsvermögen eine erhebliche Schädigung; der Rest des Antikörpers war dann aber nur im Globulinniederschlag nachweisbar.

Schon früher hatten *Friedberger* und *Goretti*[5]) festgestellt, daß bei der Dialyse und Ausfällung mit Kohlensäure das giftige Prinzip der Antihammelblutsera sich nahezu oder ganz unverändert gleichfalls in der Albuminfraktion fand. *Otto* und

---

[1]) *R. Otto*, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 34.

[2]) Vgl. auch *U. Friedemann*, ebenda Nr. 49.

[3]) *R. Doerr*, Handbuch Kolle-Wassermann, 2. Aufl., **2**, S. 1013.

[4]) *Friedberger*, *Schiff* und *Moore*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **22**, 609. 1914.

[5]) *Friedberger* und *Goretti*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **21**, 91. 1914.

Sukiennikowa[1]), welche sich eines nach der elektroosmotischen Methode von *Ruppel* durch *Ornstein* gespaltenen Antiserums bedienten, konnten bei der (technisch einfacheren) Spaltung in 2 Fraktionen (Euglobulinfraktion und Albumin + Pseudoglobulinfraktion) eine toxische Wirkung nur bei der Albumin + Pseudoglobulinfraktion der Antihammelblutsera feststellen, während die Euglobulinfraktion für Meerschweinchen ungiftig war. Als sie dazu übergingen, das in 3 Fraktionen (Euglobulin, Pseudoglobulin, Albumin) gespaltene Serum zu prüfen, zeigte sich, daß bei den geprüften isogenetischen Antihammelblutseren vom Kaninchen das toxische Prinzip (bei frischen Serumproben) *nur an die Pseudoglobulin-, nicht an die Albuminfraktion* gebunden war.

Nach diesen Beobachtungen und den Befunden von *Ruppel, Ornstein, Carl* und *Lasch*[2]) haben wir erwartet, daß das Pseudoglobulin auch der *Träger des anaphylaktischen Reaktionskörpers* sein dürfte. Wir haben daher nach dieser Richtung hin verschiedene Versuche angestellt und zunächst einige Antisera gewonnen, die Herr Dr. *Ornstein* wiederum elektroosmotisch zu spalten die Liebenswürdigkeit hatte, wofür wir ihm auch hier unseren Dank aussprechen möchten.

Im einzelnen verliefen die Versuche in folgender Weise:

Einige Kaninchen wurden mit Pferdeserum bzw. mit Eselserum vorbehandelt (vgl. Protokolle).

I. *Kaninchen 4601* (vorbehandelt mit Pferdeserum) erreichte — nach *Uhlenhuth* ausgewertet — einen Präcipitationstiter von 1:5000. Das Serum dieses Tieres anaphylaktisierte (ip. appliziert) bis zu der Dosis von 0,2 ccm Meerschweinchen so, daß die Nachbehandlung mit 0,5 ccm Pferdeserum (iv.) die Tiere akut tötete.

Das Serum 4601 wurde elektroosmotisch[3]) gespalten:

a) in 2 Fraktionen: Euglobulin, Pseudoglobulin + Albumin;

b) in 3 Fraktionen: Euglobulin, Pseudoglobulin, Albumin.

Mit den einzelnen Fraktionen wurden Meerschweinchen ip. vorbehandelt. Nach 24 Stunden erhielten sie 0,5 ccm norm. Pferdeserum iv. injiziert. Zur Vorbehandlung wurden Äquivalente des fraktionsanteiligen Eiweißes in bezug auf das Ausgangsserum benutzt (siehe später). Herr Dr. *Ornstein* hatte die Freundlichkeit den Eiweißgehalt des Ausgangsserums sowie den der einzelnen bei der Spaltung erhaltenen Fraktions-

---

[1]) *R. Otto* und *N. Sukiennikowa*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **101**. 1924.

[2]) *Ruppel, Ornstein, Carl* und *Lasch*, ebenda **97**. 1922.

[3]) Über die Methode der Spaltung vgl. *G. Ruppel*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 7 und Ber. d. Dtsch. pharmazeut. Ges., Berlin **30**, H. 5. 1920, sowie die oben zitierte Arbeit von *Ruppel, Ornstein, Carl* und *Lasch*, S. 193. Bei der Spaltung b (s. oben) wurden zunächst die Globuline durch Halbsättigung mit Ammonsulfat ausgesalzen, wobei eiweißquantitativ etwas größere Werte von Euglobulin erhalten werden als bei der primären Osmose. Siehe auch Verhandlungsbericht der Berliner Mikrobiol. Gesellschaft, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I. Ref. **75**, 572 u. Biochem. Zeitschr. **144**.

lösungen zu bestimmen. Die Berechnung der fraktionsanteiligen Eiweißäquivalente erfolgte nach folgendem Beispiel:

Berechnung der fraktionsanteiligen Eiweißäquivalente beim Serum 4601.

Ausgangsserum: Gesamteiweiß 6,56%
davon Euglobulin 1,0 %
Pseudoglobulin 0,52%
Albumin 5,04%

Spaltung a)	Die Euglobulinlösung	enthält	0,72%	Eiweiß
	„ Pseudoglobulin + Albuminlösung	„	2,92%	„
Spaltung b)	„ Euglobulinlösung	„	0,92%	„
	„ Pseudoglobulinlösung	„	0,48%	„
	„ Albuminlösung	„	1,01%	„

(NB. Als die am wenigsten eingreifende Methode der Euglobulinabscheidung muß die primäre Spaltung [a] angesehen werden.)

Bezüglich Euglobulin entspricht
1,0 ccm Ausgangsserum = 1,4 ccm der Euglobulinlösung a bzw.
= 1,1 ccm „ „ b

Bezüglich Pseudoglobulin + Albumin entspricht
1,0 ccm Ausgangsserum = 2,0 ccm Pseudoglobulin + Albuminlösung a

Bezüglich Pseudoglobulin entspricht
1,0 ccm Ausgangsserum = 1,1 ccm der Pseudoglobulinlösung b

Bezüglich Albumin entspricht
1,0 ccm Ausgangsserum = 5,0 ccm der Albuminlösung b.

Der Versuch ergab folgendes: Das Meerschweinchen, welches mit 0,4 ccm der Euglobulinlösung a (0,56 ccm dieser Euglobulinlösung entsprachen dem Gehalt von 0,4 ccm Vollserum an Euglobulin) vorbehandelt war, zeigte auf die Injektion des Pferdeserums keine Erscheinungen, dagegen erkrankte das mit der Pseudoglobulin + Albuminfraktion (0,8 ccm entsprechend 0,4 ccm Vollserum) vorbehandelte Tier mit typischen anaphylaktischen Symptomen nach der Injektion des Pferdeserums. Ein mit der Euglobulinfraktion b vorbehandeltes Tier zeigte auf die intravenöse Injektion von Pferdeserum ebenfalls keine Erscheinungen; es war mit (0,44 ccm = 0,4 ccm Vollserum) präpariert worden. Ebensowenig erkrankten die mit 4,0 bzw. 5,0 ccm der Albuminlösung (= 0,8 bzw. 1,0 ccm Vollserum) vorbehandelten Tiere. *Dagegen zeigten 2 mit der Pseudoglobulinfraktion präparierte Tiere typische Anaphylaxie,* und zwar ging nach der intravenösen Injektion von 0,5 ccm Pferdeserum das mit 1,1 ccm Pseudoglobulinlösung (= 1,0 ccm Vollserum) vorbehandelte Tier akut ein, während das mit 0,44 ccm (= 0,4 ccm Vollserum) präparierte Tier zwar erkrankte, aber davon kam. (Das Nähere ergibt sich aus Protokoll I.) *Es zeigte sich also, daß der anaphylaktische Reaktionskörper nur an die Pseudoglobulinfraktion gebunden war. Zu der Übertragung der passiven Anaphylaxie (mit tödlichem Ausgange)*

waren indessen größere Dosen Pseudoglobulin erforderlich, als (nach dem Eiweißgehalt berechnet) dem Pseudoglobulingehalt des Ausgangsserums entsprachen.

Protokoll I. Kaninchen Nr. 4601, Gewicht 2830 g.

Vorbehandlung:

			Präcipitationstiter	
a) 17. I. 1924	2 × 1,5 ccm norm. Pferdeserum iv. (in 2stünd. Abstand).			
b) 23. I. 1924	2 × 1,5 ccm „	„		
c) 29. I. 1924	3 × 1,0 ccm „	„	7. II.	1/1000 +
d) 8. II. 1924	2 × 1,2 ccm „	„	16. II.	1/5000 +
16. II. 1924 entblutet	„	„	18. II.	1/5000 +

Austitrierung des Serums auf Gehalt an anaphylaktischem Reaktionskörper am 1. III. 1924:

Meerschw.	Gewicht	Vorbehandlung (ip.)	Nachbehandlung nach 24 Std. norm. Pferdeserum iv.	
2560	304	2,0 ccm	0,5 ccm	† 3 Min.
2561	283	1,0 „	0,5 „	† 4 „
2562	280	0,5 „	0,5 „	† 4½ Min.
2567	245	0,2 „	0,5 „	† 4½ „
2568	240	0,1 „	0,5 „	schwer krank, erholt sich
2569	238	0,05 „	0,5 „	krank, erholt sich

Serum elektroosmotisch gespalten in:

a) 2 Fraktionen (Euglobulin, Albumin + Pseudoglobulin),

b) 3 Fraktionen (Euglobulin, Pseudoglobulin und Albumin).

Prüfung der einzelnen Fraktionen (gleich nach Abschluß der elektroosmotischen Spaltung) am 1. IV. 1924:

	Meerschw.	Gewicht	Vorbehandlung (ip.)		Entspr. d. Gehalt in ? ccm Vollserum	Nachbehandlg. n. 24 Std. (iv.) normales Pferdeserum	
a)	2578	268	Euglobulin . .	0,56 ccm	= 0,4 ccm	0,5 ccm	o. B.
	2577	278	Albumin + Pseudoglobulin	0,8 „	= 0,4 „	0,5 „	krank (36,6° C)
b)	2582	248	Euglobulin . .	0,44 „	= 0,4 „	0,5 „	o. B.
	2587	273	Pseudoglobulin	0,44 „	= 0,4 „	0,5 „	krank (36,0° C)
	2581	255	„	1,1 „	= 1,0 „	0,5 „	† 3⅔ Min.
	2583	237	Albumin . .	4,0 „	= 0,8 „	0,5 „	o. B.
	2589	272	„ . . .	5,0 „	= 1,0 „	0,5 „	o. B.

II. *Kaninchen 4604* (vorbehandelt mit Eselserum; siehe Protokoll II) erreichte einen Präcipitationstiter von 1 : 1000. Das Serum dieses Tieres anaphylaktisierte Meerschweinchen bei intraperitonealer Injektion ebenfalls bis zur Dosis von 0,2 ccm so stark, daß die nach 24 Stunden vorgenommene intravenöse Injektion von 0,5 ccm Eselserum die Tiere akut tötete.

Auch dieses Serum wurde elektroosmotisch gespalten:

a) in 2 Fraktionen: Euglobulin, Pseudoglobulin + Albumin;

b) in 3 Fraktionen: Euglobulin, Pseudoglobulin, Albumin.

Mit den einzelnen Fraktionslösungen wurden wiederum eine Anzahl Meerschweinchen ip. vorbehandelt und 24 Stunden später mit normalem Eselserum nachbehandelt.

Während das mit 1,2 ccm Euglobulinlösung a (= 0,4 ccm Ausgangsserum) präparierte Tier auf die intravenöse Injektion von 0,5 ccm Eselserum nicht erkrankte, zeigte das mit 2,4 ccm der Pseudoglobulin + Albumin-Fraktionslösung (= 0,4 ccm Vollserum) vorbehandelte Tier bei der gleichen Injektion mit Eselserum wieder akut einsetzende typische Anaphylaxiesymptome (vgl. Protokoll II).

Protokoll II. Kaninchen Nr. 4604, Gewicht 3020 g.

Vorbehandlung:

		Präcipitationstiter
a) 17. I. 1924	2 × 1,5 ccm n. Eselserum iv. (in 2stünd. Abstand).	
b) 23. I. 1924	2 × 1,5 ccm „	
c) 29. I. 1924	3 × 1,0 ccm „	7. II. : $^1/_{500}$+
d) 8. II. 1924	2 × 1,2 ccm „	16. II. : $^1/_{500}$+
e) 18. II. 1924	5,0 ccm n. Eselserum ip.	26. II. : $^1/_{1000}$+
27. II. 1924	entblutet	(1. III.) : $^1/_{1000}$+

Austitrierung des Serums auf Gehalt an anaphylaktischem Reaktionskörper am 1. III. 1924:

Meerschw.	Gewicht	Vorbehandlg. (ip.)	Nachbehandlg. n. 24 Std. (iv.) n. Eselserum	
2564	274	1,0 ccm	0,5 ccm	† $3^1/_2$ Min.
2565	262	0,5 „	0,5 „	† $3^1/_2$ „
2566	256	0,2 „	0,5 „	† $4^1/_2$ „
2570	225	0,1 „	0,5 „	schw. kr., erholt sich
2571	220	0,05 „	0,5 „	krank, erholt sich
2512	235	ohne Vorbehandlung	0,6 „	keine Symptome

Serum, elektroosmotisch gespalten in:

a) 2 Fraktionen (Euglobulin, Albumin + Pseudoglobulin),
b) 3 Fraktionen (Euglobulin, Pseudoglobulin und Albumin).

Prüfung der einzelnen Fraktionen am 1. IV. 1924.

Meerschw.	Gewicht	Vorbehandlung (ip.)	= Vollserum	Nachbehandlung n. 24 Std. (iv.) n. Esel-S.
a) 2580	281	Euglobulin	1,2 ccm = 0,4 ccm	0,5 ccm o. B.
2579	297	Albumin + Pseudoglobulin	2,4 „ = 0,4 „	0,5 „ schwer krk.. (36,1° C)
b) 2585	273	Euglobulin	2,17 „ = 1,0 „	0,5 ccm o. B.
2591	271	„	5,42 „ = 2,5 „	0,5 „ etwas krk., später o. B.
2584	297	Pseudoglobulin	0,91 „ = 0,2 „	0,5 ccm, krk., spt. o. B.
2590	282	„	2,27 „ = 0,5 „	0,5 „ † $3^1/_2$ Min.
2586	302	Albumin	3,78 „ = 0,4 „	0,5 „ o. B.
2592	283	„	9,45 „ = 1,0 „	0,5 „ o. B.

Durch die Vorbehandlung mit der Euglobulinlösung b oder mit der Albuminfraktion b ließ sich der anaphylaktische Zustand also nicht übertragen; nur ein mit großen Dosen Euglobulinlösung präpariertes Tier bot geringe Erscheinungen. Dagegen zeigten zwei mit der Pseudoglobulinfraktion behandelte Meerschweinchen anaphylaktischen Schock, eins (mit 2,27 ccm Pseudoglobulin präpariert = 0,5 ccm Vollserum) ging akut ein. Auch hier waren verhältnismäßig größere Dosen der

Pseudoglobulinlösung zur Übertragung der passiven Anaphylaxie erforderlich, als nach dem Gehalt des Vollserums an Pseudoglobulin zu erwarten war. *Der anaphylaktische Reaktionskörper fand sich aber auch hier hauptsächlich nur in der Pseudoglobulinfraktion.* Auf 1 ccm Vollserum berechnet waren die Albuminfraktion und die Euglobulinfraktion völlig wirkungslos, während die 0,5 ccm Vollserum entsprechende Dosis Pseudoglobulinlösung tödlich präparierte.

Bei einem anderen Kaninchen (Nr. 3035) gelang uns der Nachweis des anaphylaktischen Reaktionskörpers nach der Spaltung nicht (vgl. Protokoll III). Vielleicht erklärt sich dies dadurch, daß wir bei der Präparierung der Tiere anfangs nicht genügend hohe und in diesem Falle auch dem Tiergewicht nicht entsprechende Dosen der einzelnen Fraktionslösungen eingespritzt haben. Als wir mit diesem Serum arbeiteten,

Protokoll III. Kaninchen Nr. 3035, Gewicht 3000 g.

Vorbehandlung:

a) 1. X. 1923: 6 × 0,1 ccm normales Pferdeserum iv. (in halbstündigem Abstand).
b—f) 2.—6. X. 1923: wie am 1. X.
g) 15. X. 1923: wie am 1. X.
h) 16. X. 1923: wie am 1. X.
i) 17. X. 1923: 3 × 0,1 ccm n. Pf.-S. iv. (in halbstündigem Abstand).

		Präcipitationstiter
k) 30. X. 1923: 5 ccm n. Pf.-S. ip.	. . . .	3. XI. 1923: $^{1}/_{1000}$ +
l) 9. XI. 1923: 10 ccm ,,	. . . .	16. XI. 1923: $^{1}/_{10\,000}$ +
		$^{1}/_{20\,000}$ ±
19. XI. 1923: Entblutet	. . . .	19. XI. 1923: $^{1}/_{10\,000}$ +
		$^{1}/_{20\,000}$ ±

Austitrierung des Serums auf Gehalt an anaphylaktischem Reaktionskörper am 6. XII. 1923:

Meerschw.	Gewicht	Vorbehandlung (ip.)	Nachbehandlung n. 24 Std. (iv.) n. Pferdes.	
2327	297	2,0 ccm	0,5 ccm	† 2½ Min.
2333	359	1,0 ,,	0,5 ,,	† 2½ ,,
2334	328	0,5 ,,	0,5 ,,	krank, erholt sich

Serum elektroosmotisch in 3 Fraktionen (Euglobulin, Pseudoglobulin und Albumin) gespalten (s. Anm. S. 427).

Prüfung der Fraktionen: 1) einzeln am 10. XII. 1923; 2) 12. XII. 1923.

	Meerschw.	Gewicht	Vorbehandlung (ip.)		=	Vollserum	Nachbehandl. (iv.) n. 24 Std. n. Pferdes.	
1.	2311	325	Euglobulin	0,89 ccm		= 1,0 ,,	0,5 ,,	o. B.
	2304	445	,,	0,89 ,,		= 1,0 ,,	0,5 ,,	o. B.
	2302	389	Pseudoglobulin	1,9 ,,		= 1,0 ,,	0,5 ,,	o. B.
	2259	430	,,	1,9 ,,		= 1,0 ,,	0,5 ,,	o. B.
	2296	457	Albumin	2,4 ,,		= 1,0 ,,	0,5 ,,	o. B.
2.	2335	355	Euglobulin Pseudoglobulin Albumin	0,89 ccm 1,9 ,, 2,4 ,,	5,19 ccm	= 1,0 ccm	0,5 ccm	o. B.
	2336	346	Euglobulin Pseudoglobulin Albumin	1,78 ,, 3,8 ,, 4,8 ,,	10,38 ,,	= 2,0 ,,	0,5 ,,	o. B.

wußten wir noch nicht, daß bei den Fraktionslösungen die einfachen Äquivalente des fraktionsanteiligen Eiweißes zur Präparierung nicht voll hinreichen. Wir haben hier aber das Protokoll dieses mit Pferdeserum vorbehandelten Kaninchens (Nr. 3035) doch aufgeführt, um zu zeigen, daß *das Serum trotz seines hohen Gehaltes an Präzipitinen (Titer: 1 : 10 000) keinen nennenswerten, sicher einen geringeren Gehalt an anaphylaktischem Reaktionskörper besaß, als die beiden ersten schwächer präcipitierenden Seren.*

Daß der Gehalt an Präcipitinen, mit dem Gehalt an anaphylaktischem Reaktionskörper bei den Kaninchen nicht immer parallel geht, zeigt auch unser Serum Nr. 4595. Trotz eines Gehaltes an Präcipitinen, der dem des Serums 4604 nicht nachstand, hatte es keine passiv anaphylaktisierende Wirkung, wenigstens nicht in den Dosen, die bei dem genannten Serum 4604 prompt wirksam waren (vgl. hierzu Protokolle II und IV).

Protokoll IV. Kaninchen Nr. 4595, Gewicht 2945 g.

Vorbehandlung:

	Datum	Vorbehandlung	Titer (Präzipitation)
a)	5. III. 24.	2 × 1,5 ccm n. Mauleselserum iv. (in 2stünd. Abstand).	
b)	11. III. 24.	2 × 1,2 „ „ „ „ „ „ „	—
c)	17. III. 24.	2 × 1,2 „ „ „ „ „ „ „	—
d)	25. III. 24.	2 × 1,2 „ „ „ „ „ „ „	25. III. 1924: $^1/_{2000} + {^1/_{3000}} \pm$
	2. IV. 24.	entblutet	(4. IV. 1924): $^1/_{2000} + {^1/_{3000}} \pm$

Prüfung des Serums auf Gehalt an anaphylaktischem Reaktionskörper am 10. IV. 1924:

Meerschw.	Gewicht	Vorbehandlung (ip.)	Nachbehandlung nach 24 Std. (iv.)
1193	288	1,0 ccm	0,5 ccm Mauleselserum o. B.
Am 15. IV. 1924:			
1196	316	1,0 „	norm. Pferdeserum 0,5 ccm o. B.
1197	318	1,0 „	„ Eselserum 0,5 ccm o. B.

Schon bei seinen ersten Versuchen hatte *R. Otto* aus dem Umstande, daß er mit Seren anaphylaktisierter Meerschweinchen, die keine Präcipitine enthielten, passiv die Anaphylaxie übertragen konnte, *den Schluß gezogen, daß beide Antikörper nicht identisch seien.* In der Folge hat man diese Tatsache unseres Erachtens allerdings nicht genügend gewürdigt. Wir wollen hier indessen nicht auf die Streitfrage über die Identität des anaphylaktischen Reaktionskörpers mit dem Präcipitin näher eingehen, sondern begnügen uns damit, auf die bekannten Ausführungen von *Doerr*[1]) und von *Berger*[2]) hinzuweisen.

---

[1]) *Doerr*, Weichardts Jahresber. über die Ergebn. d. Hyg., Bakteriol., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie 5. Berlin 1922.

[2]) Klin. Wochenschr. 1924, S. 1176.

Alle älteren Angaben [vgl. *Kraus*[1])] stimmen nun darin überein, daß die Präcipitine im Globulin, und zwar im Euglobulin quantitativ enthalten sind, während wir — wie oben gesagt — den anaphylaktischen Reaktionskörper hauptsächlich im Pseudoglobulin fanden. Damit wäre ein wichtiger Unterschied zwischen beiden Antieiweißkörpern gegeben. Wir haben daher auch die Frage an unseren obigen Seren nachgeprüft, nachdem wir bei ihnen den anaphylaktischen Reaktionskörper im Pseudoglobulin festgestellt hatten. Bei diesen Präcipitationsversuchen konnten wir nun *die Präcipitine (im Gegensatz zu dem anaphylaktischen Reaktionskörper) nur in der Euglobulinfraktion nachweisen.* Wir lassen hier die Protokolle über die Ergebnisse der Präcipitationsversuche bei den Seren 4601 und 4604 folgen. Die Ausführung der Präcipitation erfolgte in Anlehnung an die Vorschriften von *Uhlenhuth* und *Beumer*[2]) in der Weise, daß in Röhrchen mit gleichbleibender Gesamtmenge Flüssigkeit fallende Dosen Antigen (in 1 ccm Verdünnung mit 0,85 proz. Kochsalzlösung) und je 0,1 ccm des betr. Antiserums (Vollserum)

Protokoll V. Präcipitationsprüfung[3]) *des Anti-Pferde-Kaninchenserums Nr. 4601.*

	Die betr. Eiweißfraktion entspr. dem Gehalt in ? ccm Vollserum	Normales Pferdeserum 1,0 ccm der Verdünnung					NaCl-Kontr.
		1/100	1/500	1/1000	1/5000	1/10000	
Vollserum 0,1 ccm	÷	++	++	++	+	—	—
Euglobulinlösung a) 0,14 ccm	0,1 ccm	++	+	+	±	—	—
Pseudoglobulin + Albuminlösung } 0,2 ccm .	0,1 „	—	—	—	—	—	—
Euglobulinlösung b) 0,11 ccm	0,1 „	+	+	+	±	—	—
Pseudoglobulinlösung 0,11 ccm	0,1 „	—	—	—	—	—	—
Albuminlösung 0,5 ccm . . .	0,1 „	—	—	—	—	—	—

Innerhalb 3 Min. bei Zimmertemperatur.

Protokoll VI. Präcipitationsprüfung[3]) *des Anti-Esel-Kaninchen-Serums Nr. 4604.*

	Die betr. Eiweißfraktion entspr. dem Gehalt in ? ccm Vollserum	Normales Eselserum 1,0 ccm der Verdünnung					NaCl-Kontr.
		1/100	1/300	1/600	1/1000	1/2000	
Vollserum 0,1 ccm	÷	++	++	++	+	±	—
Euglobulinlösung b) 0,3 ccm .	0,1 ccm	+	+	+	±	—	—
Pseudoglob.-Lös. b) 0,22 ccm .	0,1 „	—	—	—	—	—	—
Albuminlösung b) 0,95 ccm. .	0,1 „	—	—	—	—	—	—

Innerhalb 3 Min. bei Zimmertemperatur.

[1]) *Kraus*, Handbuch Kolle-Wassermann, 2, 2. Aufl. Jena 1913.

[2]) *Uhlenhuth* und *Weidanz*, Praktische Anleitung zur Ausführung des biologischen Eiweißdifferenzierungsverfahrens usw. Jena 1909.

[3]) Die Versuche, welche teils mit 0,1 ccm der entsprechend eingeengten Fraktionslösungen teils mit den gewonnenen Originallösungen unter entsprechender Auffüllung der Kontrollen angestellt wurden, hatten stets das gleiche Ergebnis.

oder seinem Gehalt an Euglobulin bzw. Pseudoglobulin und Albumin entsprechende Mengen unserer Lösungen der Eiweißfraktionen überschichtet wurden.

Wie aus den Protokollen hervorgeht, zeigten nur die Röhrchen mit Euglobulinlösung Präcipitation, während die Pseudoglobulin- und Albuminröhrchen völlig frei blieben. In Übereinstimmung mit den oben erwähnten älteren Versuchsergebnissen fanden sich also die Präcipitine nur in der Euglobulinfraktion.

Zusammenfassung.

Unsere Versuche ergaben somit die *wichtige Tatsache, daß der anaphylaktische Reaktionskörper und das Präcipitin bei den elektroosmotisch gespaltenen Antiseren vom Kaninchen an verschiedene Eiweißfraktionen gebunden waren.* Dieses Ergebnis muß unseres Erachtens den Streit über die Beziehungen des anaphylaktischen Reaktionskörpers zu den Präcipitinen dahin entscheiden, daß beide Antikörper — entsprechend den Anschauungen von *R. Otto,* die später auch *Kraus* und *Biedl, Asmit, v. Dungern* und *Hirschfeld, R. Weil* usw. vertreten haben — nicht *als identisch anzusehen sind*[1]). *Der „anaphylaktische Reaktionskörper" ist vielmehr ein besonderer Antikörper.*

---

[1]) Auch *v. Pirquet* und *Schick* (Die Serumkrankheit, Leipzig und Wien 1905) vertraten die Ansicht, daß die von ihnen angenommenen Antikörper der vitalen Reaktion den Präcipitinen nicht gleichzusetzen sind. *Friedberger* (vgl. *Doerr* [l. c.]) hat aus den oben erwähnten Versuchen von *Friedberger, Schiff* und *Moore* nicht den gleichen Schluß, wir wir, gezogen.

(Aus dem Institut „Robert Koch“ [Behandlungsstelle für Lungenkranke].)

Beitrag zur Theorie der Cutanwirkung des Tuberkulins.

Von

Prof. Dr. **Claus Schilling** und **H. Hackenthal.**

Wie in Band 102, Seite 417 dieser Zeitschrift näher ausgeführt wurde, reagiert der überlebende Dünndarm tuberkulöser Meerschweinchen auf wässerigen Extrakt aus lebenden Tuberkelbacillen[1]) durch Kontraktion. Normaler Meerschweinchendarm reagierte bei einwandfreier Technik bisher niemals; tuberkulöser Darm (Infektion mit humanen Bacillen, Extrakt aus humanen Bacillen) gab ohne Ausnahme positiven Ausschlag. Wir fassen die Reaktion als zu der Gruppe der anaphylaktischen gehörig auf: durch den tuberkulösen Prozeß erwirbt die glatte Muskulatur des Dünndarms, bzw. die sie innervierenden Plexus (*Auerbach*) eine Empfindlichkeit für wasserlösliche Bestandteile des Tuberkelbacillus.

Spritzten wir einem mit Typus humanus infizierten tuberkulösen Meerschweinchen Alttuberkulin (0,05—0,1 ccm) *unter die Haut* ein, so trat die nach 24 Stunden angestellte Reaktion am Darm prompt ein. (4 Tiere, 10 Versuche.)

Spritzen wir dagegen dieselbe Menge A. T. *in die Haut*, so trat zwar die Mendelsche Kokardreaktion auf, die 24 Stunden später angestellte Darmreaktion aber blieb (4 Tiere, 11 Versuche mit verschiedenen Extrakten) aus.

Tabelle I.

Meerschw. Nr.	Infiziert am	Intracutan behandelt		Mendel-Reaktion	Getötet am	Tuberkulose	Darmversuch
		am	mit				
309	24. I. 24. subc.	22. II. 24.	0,05 A. T. in 0,1 ccm NaCl	+ + +	23. II. 24.	+ + + +	3×0 mit 2 Extrakten
299	11. I. 24. subc.	13. II. 24.	0,1 A. T.	+ + +	14. II. 24.	+ + + +	3×0 mit 2 Extrakten
340	18. II. 24. subc.	17. III. 24.	0,05 A. T. in 0,1 ccm NaCl	+ + +	18. III. 24.	+ + +	3×0 mit 2 Extrakten
337	18. II. 24. subc.	18. III. 24.	0,05 A. T. in 0,1 ccm NaCl	+ + + +	19. III. 24.	+ +	2×0 mit 2 Extrakten

[1]) Solcher Extrakt, der Einfachheit halber als „Ertubin“ bezeichnet, wird jetzt von der Chemischen Fabrik vorm. E. Schering, Berlin, hergestellt und vorläufig zu Versuchszwecken kostenlos abgegeben.

Alttuberkulin selbst wirkt sowohl auf den normalen wie auf den isolierten überlebenden tuberkulösen Meerschweinchendarm in Konzentrationen bis $^1/_{100}$ jedesmal kontraktionsanregend, von $^1/_{1000}$ ab aber unsicher; in gleichen Verdünnungen wirkt aber auch Glyzerinbouillon (auf $^1/_{10}$ ihres Volumens eingedickt). Es liegt also eine unspezifische Reaktion vor, wie sie auch von *Zinsser* beobachtet wurde. Wir haben bisher bei derartigen Versuchen keine Spezifität feststellen können.

Verwendeten wir zur Intracutaninjektion 5 mg Trockensubstanz, gewonnen aus 5 ccm wässerigen Extraktes und in 0,1 ccm NaCl-Lösung wiedergelöst, so war der Erfolg nicht so eindeutig: Extrakt Nr. 1375 (am Darm desselben Tieres, das nach intracutaner Ertubininjektion eine Mendel-Reaktion +++ zeigte, aber an verschiedenen Darmstücken) 3 mal 0 — +, 1 mal ++++, Extrakt Nr. 1381 2 mal ++++, boviner Extrakt Nr. 1397 +++. Intraperitoneal oder subcutan gegeben, bewirkte das Ertubin in 4 Versuchen keine Abschwächung der Empfindlichkeit des Darmes (Reaktion ++++), in 2 Versuchen Herabsetzung auf +. Doch ist hierzu zu bemerken, daß gelegentlich einzelne Abschnitte eines tuberkulösen Darmes auf Ertubin schwächer reagieren als andere; ferner spielen sicher die Mengenverhältnisse — 5 mg Trockenertubin entspricht nicht genau 0,1 ccm reinen Alttuberkulins — eine Rolle.

Machten wir bei einem mit Typus bovinus infizierten Meerschweinchen eine Intracutaninjektion mit Alttuberkulin aus *humaner* Kultur, so blieb der Darm für Ertubin empfindlich (1 Versuch!).

Mit Hilfe dieser Versuchstechnik kann also ganz objektiv eine Verschiedenheit der Alttuberkulinwirkung festgestellt werden, je nachdem man es tuberkulösen Meerschweinchen *unter* oder *in* die Haut einverleibt: im ersten Falle hat es keine Wirkung auf den empfindlichen Darm; im zweiten dagegen ist die Überempfindlichkeit des Darmes gegen den wässerigen Bacillenextrakt schon nach 24 Stunden völlig aufgehoben.

Bei diesen verschiedenen Reaktionen spielen zeitliche Momente eine gewisse Rolle: das zwischen und in die Zellen der Cutis eingebrachte Alttuberkulin dürfte hier wohl nicht so rasch der Gesamtzirkulation zugeführt werden, mehr nach Art eines Depots wirken, als das subcutan einverleibte, das wahrscheinlich sofort in die primären Lymphbahnen der Subcutis abfließt.

Doch scheint uns diese Erklärung nicht voll ausreichend; die intracutane Quaddel ist meist schon nach wenigen Minuten wieder völlig ausgeglichen, das A. T. also zum mindesten in der umgebenden Cutis verteilt worden. Daß schließlich von dem intracutan gesetzten Depot auch eine Resorption in den allgemeinen Kreislauf erfolgt, beweist der Tod von tuberkulösen Meerschweinchen, der auch nach intracutaner Injektion von A. T. erfolgen kann. Man wird also nicht umhin können,

auch eine *qualitativ* verschiedene Wirkung, je nach dem Applikationsort, anzunehmen.

Wie kommt nun die hemmende Wirkung der Intracutanreaktion auf den Darm zustande? Weshalb kommt sie bei subcutaner Anwendung nicht zustande?

Daß es sich dabei um eine Einwirkung von Antikörpern, etwa ähnlich den von *Löwenstein* und *Pickert* angenommenen (von anderen Autoren aber bestrittenen) „Anticutinen" handelt, ist nicht wahrscheinlich; denn die Hemmung war in unseren Versuchen schon innerhalb von 12 Stunden entwickelt, was bei anderen bekannten Antikörpern niemals vorkommt.

Fellner glaubt in den nach Pirquet-Impfung entstandenen Papeln Substanzen nachgewiesen zu haben, welche unwirksame Tuberkulindosen zur Wirksamkeit (Pirquet-Impfung) verstärken. *Klemperer* hat diese Behauptung nicht bestätigen können; mit Recht weist er auf die Unsicherheit der Pirquet-Reaktionen überhaupt hin. Ehe diese Unklarheit nicht gelöst ist, hat eine Diskussion darüber, ob *Fellners* „Procutine" mit den bei unserer Versuchsanordnung hervortretenden Erscheinungen etwas zu tun haben, keinen Sinn.

Nach Beobachtungen von *E. F. Müller, Hoff, von Hoesslin, Glaser, Vollmer, Selter, Krauspe* bestehen Beziehungen zwischen der Haut und den inneren Organen besonderer Art.

E. F. Müller hat nachgewiesen, daß nicht bloß Einspritzungen von Eiweißkörpern (Aolan), sondern auch solche von ganz indifferenten Flüssigkeiten, sogar von Luft in die Cutis eine Verminderung der Leukocyten im peripheren Blute hervorrufen. Er erklärt dies damit, daß intracutane Injektionen einen intensiven Reiz auf das parasympathische Nervensystem ausüben; die Folge sei eine Erweiterung der Capillaren des von diesem autonomen Nervensystem versorgten Gefäßgebietes, ein Randständigwerden und Verweilen derjenigen Leukocyten, welche aus dem myeloischen System stammen, in den Capillaren der inneren Organe, und daher in den peripheren Gefäßen eine prozentuale Abnahme dieser Leukocyten. *Klemperer* hat diesen Teil der Anschauungen *Müllers* bestätigt.

Daß es sich aber bei unseren Beobachtungen nicht um eine derartige unspezifische, vom Nervensystem diktierte Erscheinung handelt, geht daraus hervor, daß andere differente Flüssigkeiten, z. B. humanes Alttuberkulin bei boviner Infektion des Meerschweinchens, die Reaktivität des Darmes von der Cutis aus nicht beeinflußte. Es liegt also hier eine eigentümliche Wirkung, die nur bei intracutaner, nicht bei subcutaner Einverleibung zutage tritt, vor. Es wird noch zu prüfen sein, ob nicht vielleicht andere stark aktive Bakterienprodukte wie Diphtherietoxin u. ä. nicht auch ähnliche Wirkungen zeigen. —

Ob der wässerige (auf Thyrodekonzentration gebrachte) Extrakt aus Tuberkelbacillen auf den Plexus myentericus oder auf die glatten Muskelfasern direkt wirkt, wird noch festzustellen sein.

Es liegt nahe, die Empfindlichkeit des Darmes gegen Ertubin als eine einfache Anaphylaxieerscheinung, eine Hemmung der Darmreaktion durch Alttuberkulin als eine Anti-anaphylaxie aufzufassen. Mit der Anti-anaphylaxie, wie sie bei mit Serum sensibilisierten Meerschweinchen nach untertödlichen Serumreinjektionen auftritt, haben unsere Beobachtungen das rasche Eintreten der Unempfindlichkeit gemeinsam. Aber es ist ganz unverständlich, weshalb die Anti-anaphylaxie nach subcutaner Injektion des „Antigens" nicht ebenso prompt eintreten sollte als nach intracutaner; der Abbau des spezifischen Eiweißes im Sinne *Friedbergers* müßte doch auch beim Tuberkulin und in der Subcutis erfolgen. Wir sehen unsere Versuche gerade als einen weiteren Gegenbeweis gegen die anaphylaktische Natur der Tuberkulinwirkung an.

Die Reiztheorie *Selters* gibt uns keine Handhabe zur Erklärung unserer Beobachtungen. Weshalb sollte ein Reizstoff, langsam aus der Epidermis resorbiert, stärker desensibilisierend auf Nerven und glatte Muskeln des Darmes wirken als bei schneller Resorption von der Subcutis aus? Wie soll ein „Reizstoff' eine gesteigerte Empfindlichkeit aufheben können?

Wir sind vielmehr der Auffassung, die sich der von *Lewandoswki*, später von *Bessau* ausgeführten am meisten nähert, daß im tuberkulösen Gewebe unter der Einwirkung der Tuberkuline Stoffe erst entstehen (als „Tuberkulopyrine" von *Lewandowski* bezeichnet), welche die verschiedenen Reaktionen (entzündliche Veränderungen an der Haut und in der Umgebung des tuberkulösen Gewebes, Fieber, die subjektiven Erscheinungen) auslösen. Daß die Haut in diesem Sinne ein „tuberkulös verändertes", ein „allergisches" Gewebe ist, beweisen eben die cutanen Reaktionen. Die Analogie mit den akuten Exanthemen, der Syphilis usw., wobei ja auch ganz spezifische Veränderungen in der Haut auftreten, die in diesen Fällen sichtbar hervortreten, liegt nahe; bei der Tuberkulose sind sie nur unsichtbar. Daß ein so weit differenziertes Gewebe, wie die Haut anders reagiert, als z. B. das Leberparenchym, ist ebenfalls verständlich. Deshalb halten wir uns für berechtigt anzunehmen, daß in der Haut unter der Einwirkung des Alttuberkulins Substanzen besonderer Art entstehen. Daß diese nicht blos am Orte ihrer Entstehung, sondern auch an entfernter Stelle wirken können, konnte schon aus den Fällen geschlossen werden, wo eine alte Pirquet-Impfstelle, die längst wieder abgeblaßt und abgeschwollen ist, unter der Wirkung einer neuen cutanen Einverleibung von Alttuberkulin in einen weitentfernten Hautbezirk wieder aufflammt. Diese von uns angenommenen Substanzen sind nicht isoliert, auch nicht näher bekannt, aber ihre Wirkung ist durch unsere Versuche belegt. Denn es kann sich offenbar nur um gelöste Substanzen handeln, die auf dem Blutwege von

der Reaktionsstelle in der Haut nach dem Darm und seinen für den wässerigen Extrakt sensibelen Zellen gelangen, um deren Empfindlichkeit aufzuheben.

Doch kommt noch ein zweites Moment hinzu: die von uns als fernwirkend angenommenen Substanzen entstehen nicht, wie beim Alttuberkulin bei parenteraler Einverleibung in jedem tuberkulösen Herd, sondern nur in der Cutis. Sie stellen also einen Sonderfall eines Tuberkulopyrins, eines cutan erzeugten Tuberkulopyrins, dar.

Wir haben durch unsere Versuche auf eine bisher nicht beobachtete Fähigkeit der Haut aufmerksam gemacht. Wenn dieses Organ, wie wir annehmen, in Verbindung mit Alttuberkulin Substanzen bildet, die den Darm des tuberkulösen Meerschweinchens für wässerige Extraktivstoffe aus Tuberkelbacillen desensibilisieren, so ist damit noch keineswegs gesagt, daß es auch solche Substanzen bildet, welche die Heilung der Tuberkulose fördern oder bei der Immunisierung des tuberkulösen Organismus eine Rolle spielen.

Die Sensibilisierung des Darmes für wässerigen Extrakt wird nicht nur durch den aktiven tuberkulösen Prozeß, sondern auch durch *abgetötete* Bacillen erreicht (4 Tiere, 9 Versuche). Bei mit abgetöteten Bacillen vorbehandelten Tieren wird aber die Sensibilisierung des Darmes durch intracutane Injektion von Alttuberkulin, 24 Stunden vor dem Darmversuch, nicht aufgehoben. Hier tritt also ein wichtiger Unterschied zwischen der Wirkung der toten Bacillen einerseits, der des aktiven Prozesses des lebenden tuberkulösen Herdes und Gewebes und der darin enthaltenen Bacillen andererseits, hervor.

Diese Versuche liegen in der gleichen Richtung wie die von *Boecker* (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **101**, 1) und zeigen, daß auch abgetötete Tuberkelbacillen als Allergen wirken können; schon *Kochs* Versuche mit abgetöteten Bacillen zeigten ja ihre starke Wirkung auf den Tierkörper, besonders am Ort der Einspritzung.

Injiziert man normalen Meerschweinchen Alttuberkulin (0,1 ccm) intracutan, infiziert man einen Teil von ihnen 4 Stunden später mit *lebenden* Tuberkelbacillen und prüft 4 Wochen danach den Darm, so reagiert dieser wie ein gewöhnlicher tuberkulöser Darm prompt auf Ertubin 5% (1 Versuch), eine gewisse Einwirkung ist aber vielleicht daran zu erkennen, daß ein hochwirksamer Extrakt, der auf gewöhnlichen tuberkulösen Darm noch in Verdünnung von 0,25 in 20 ccm volle Reaktion gab, mit dem vorbehandelten Darm schon in Verdünnung von 2,5 : 20 nur mehr durch lebhaftere Peristaltik (++) reagierte.

Beginnt man aber 48 Stunden nach der intracutanen Vorbehandlung mit A. T. eine Serie von subcutanen Injektionen von *abgetöteten* Tuberkel-

bacillen und prüft man nach 4 Wochen den Darm, so löst ein Ertubin, das auf tuberkulösen Darm prompt wirkt, bei dem so vorbehandelten Tier *keine* Reaktion aus (3 Versuche). Vorbehandlung mit abgetöteten Tuberkelbacillen allein (ohne vorausgehende intracutane Prüfung mit A. T.) erzeugt volle Empfindlichkeit des Darmes für Ertubin (4 Tiere, 9 Versuche s. o.). Auch hier tritt also der Unterschied zwischen der aktiven Tuberkulose und der durch abgetötete Bacillen erzeugten Lokalerkrankung hervor: im ersteren Falle vermag die intracutane Vorbehandlung mit A. T. die Sensibilisierung der glatten Muskulatur des Darmes nicht zu verhindern; im zweiten Falle aber unterbleibt sie.

Zur Versuchstechnik: Zu den Darmversuchen eignen sich am besten Tiere von 300 g und mehr. Bei kleineren Tieren genügen kleine Schwankungen in der Belastung, um den schwachen Dünndarm zu dehnen und dadurch die Ergebnisse zu beeinträchtigen.

Ferner ist es unerläßlich, dazu nur einwandfrei neue Meerschweinchen zu verwenden, die vorher noch in keinem anderen Versuch benutzt wurden.

Es sei ferner nochmals auf die genaue Einhaltung der in Band 102 dieser Zeitschrift, Seite 147 gegebenen Vorschriften zur Herstellung der Thyrodelösung hingewiesen.

(Aus der Abteilung für Chemotherapie des Instituts für Infektionskrankheiten „Robert Koch".)

Über die Wirkung neuerer Ammoniumverbindungen des Hydrochinins und Optochins auf Pneumokokken.

Von

J. Morgenroth und **R. Schnitzer.**

In neuerer Zeit haben *Felton* und *Dougherty*[1]) eine Reihe von interessanten Untersuchungen mitgeteilt, die sie an einigen von *Jacobs* und *Heidelberger*[2]) dargestellten Derivaten des Hydrochinins ausgeführt haben. Diesen Verbindungen kommt nach ihren Untersuchungen eine gewisse, wenn auch für praktische Bedürfnisse noch nicht ausreichende Wirkung auf Pneumokokken in vitro und in vivo zu. Die Autoren gingen von dem Hydrochinin-Chloracetamid (I.) aus, einer Verbindung, bei welcher an den Stickstoff des Chinuclidinkerns Chloressigsäureamid angelagert ist, wodurch der dreiwertige Stickstoff des Chinuclidinkerns fünfwertig wie in den Ammonium-Halogeniden geworden ist. Sie untersuchten besonders aromatisch substituterte Derivate dieser Ammoniumverbindung, wie das Hydrochinin-chloracetanilid (II), Hydrochinin-p-chloracetylaminophenol, Hydrochinin-m-chloracetylaminophenol und Hydrochinin-4-chloracetylaminobrenzcatechin.

```
            CH                                      CH
          /    \                                  / |  \
     H2C   CH2   CH · CH2 · CH3              H2C   CH2   CH · CH2 · CH3
      |     |                                 |     |     |
R --- C    CH2    CH2                   R --- C    CH2    CH2
      |  \  |   /                             |  \  |   /
      H     N                                 H     N
          /   \                                   /   \
        Cl     CH2CONH2                         Cl     CH2ONH
                                                          \
             I.                               II.          C6H5 (Ring)
```

Die Wirkung dieser Präparate wurde im Vergleich mit Optochin in Versuchen mit einem Pneumokokkus vom Typus I geprüft. Von den allgemeinen Eigenschaften der oben angeführten Verbindungen ist zu erwähnen, daß sie zum

---

[1]) Journ. of exp. med. **35**, 761. 1922.

[2]) Ann. of the chem. soc. **41**, 2090. 1919.

Teil eine höhere Giftigkeit für Mäuse besitzen als das Optochin, die das Zwei- bis Dreifache, ja sogar das Sechsfache betragen kann. Nur zwei Präparate, Hydrochinin-p-chloracetylaminophenol und Hydrochinin-4-chloracetylaminobrenzcatechin, wurden ebenso gut, unter Umständen etwas besser vertragen als Optochin. Dies dürfte in analoger Weise wie bei den Toxizitätsverhältnissen der höheren Homologen der Hydrocupreinreihe mit erheblich verlangsamter Resorption zusammenhängen.

Die *Wirkung der Präparate im Reagensglasversuch* wurde in der Weise ermittelt, daß abgestufte Konzentrationen in defibriniertem Vollblut mit sechsstündigen Pneumokokkenkulturen beimpft wurden und nach zweistündiger Einwirkungszeit bei 37° im Wasserbad auf Blutagarplatten abgeimpft wurde. Bei dieser Versuchsanordnung war Optochin ungefähr sechsmal besser als das wirksamste der Hydrochininderivate, das Hydrochininchloracetanilid. In einem weiteren Versuche wurden Lösungen der Präparate in physiologischer Kochsalzlösung, 50proz. Pferdeserum, 50proz. definibriertem Kaninchenblut hergestellt, abgestufte Kulturmengen (1 : 10 bis 1 : 100 000-Kultur) zugefügt und nach 5 Minuten langem Aufenthalt im Wasserbad aus den Gemischen in große Mengen (100 ccm) Bouillon verimpft. Hier war das Hydrochininchloracetanilid gegenüber dem Optochin durch eine etwas schnellere Wirkung auch auf stärkere Einsaatmengen ausgezeichnet. Die Prüfung der bactericiden Wirkung in Bouillon mit konstanter Einsaat (0,1 ccm 6stündiger Pneumokokkenkultur) bei 4tägiger Bebrütung zeigte wieder die *absolute Überlegenheit des Optochins* gegenüber der Mehrzahl der neuen Verbindungen; nur das erwähnte Hydrochininchloracetanilid war ebenso wirksam wie Optochin, was unsere folgenden Versuche keineswegs bestätigen.

Auf die Tierversuche von *Felton* und *Dougherty*, die in der Methodik von den unsrigen stark abweichen, werden wir bei anderer Gelegenheit zurückkommen.

Soweit die erwähnten Reagensglasversuche schon erlauben, bestimmte Schlüsse über eine spezifisch auf Pneumokokken gerichtete bactericide Fähigkeit der Ammoniumverbindungen des Hydrochinins zu ziehen, scheint sich aus ihnen zu ergeben, daß die sonst im allgemeinen nicht erhebliche Pneumokokkenwirkung des Hydrochinins eine gewisse Steigerung erfahren hat. Vom Standpunkt allgemeiner chemotherapeutischer Methodik erhebt sich nun die Frage, ob die am Hydrochinin vorgenommenen chemischen Variationen wirklich Erhöhungen *spezifischer Pneumokokkenwirkung* hervorrufen. Dies läßt sich erst dann entscheiden, wenn man die genannten chemischen Veränderungen auch am *Optochin* anbringt und die spezifischen chemotherapeutischen Eigenschaften solcher Verbindungen im Vergleich mit denjenigen des Optochins prüft.

Im folgenden soll nun über Versuche mit analogen Verbindungen des Optochins[1]) berichtet werden, und zwar teilen wir zunächst *vergleichende Untersuchungen im Reagensglas* mit.

---

[1]) Wir verdanken diese Verbindungen dem wissenschaftlichen Laboratorium unserer langjährigen chemischen Mitarbeiter, der Vereinigten Chininfabriken Zimmer & Co., Frankfurt a. M.

Es standen uns folgende Verbindungen in Form ihrer salzsauren Salze zur Verfügung:

1. Hydrochinin,
2. Hydrochininchloracetanilid,
3. Hydrochinin-p-chloracetylaminophenol

und von entsprechenden Verbindungen des Optochins das

4. Optochinchloracetamid,
5. Optochinchloracetanilid,
6. Optochin-p-chloracetylaminophenol,
7. Optochinchloracetyl-p-phenetidin.

Bezüglich der Technik des Reagensglasversuches sei auf frühere Mitteilungen, insbesondere von *Morgenroth* und *Tugendreich*[1]), *Morgenroth* und *Bumke*[2]) verwiesen. Erwähnt sei nur, daß die vergleichenden Versuche mit den verschiedenen Verbindungen gleichzeitig angestellt wurden und in allen Fällen das Optochin mitgeprüft wurde. Wir verwandten zu den Versuchen eine Reihe von Pneumokokkenstämmen, die frisch von menschlichen Erkrankungen gezüchtet waren, zum Teil einige Tierpassagen durchgemacht hatten und die normale hohe Empfindlichkeit gegenüber Optochin besaßen. Als Medium diente eine 10proz. Pferdeserumbouillon, die Einsaat betrug, wo nicht anders angegeben, 1 : 10 verdünnte 18stündige Serumbouillonkultur, die Abimpfung auf Blutagar erfolgte nach 24stündiger Bebrütung der Röhrchen.

Tabelle I.

Einstellung des Pn. 10^{IV} gegen Optochin, Hydrochinin und deren Ammoniumverbindungen.

Ergebnis der Abimpfung auf Blutagar.

Konzentration	Optochin	Konzentration	Opt. Chloracetamid	Opt.-Chloracetanilid	Opt.-p-chloracetylaminophenol	Opt.-Chloracetyl-p-phenetidin	Hydrochinin	Hydrochinin-Chloracetanilid	Konzentration	Hydroch.-p-Chloracetylaminophenol
1: 200 000	0	1: 10 000	0	0	0	0	0	0	1: 2 000	0
1: 400 000	0	1: 20 000	0	0	0	0	+++	0	1: 4 000	0
1: 800 000	0	1: 40 000	0	0	++	0	–	0	1: 8 000	0
1:1 600 000	0	1: 80 000	+++	0	+++	0	–	0	1:16 000	0
1:3 200 000	0	1:160 000	–	+++	–	+++	–	7 Kol.	1:32 000	+++
1:6 400 000	+++	1:320 000	–	–	–	–	–	+++	—	–
Kontrolle	+++	Kontrolle	+++	+++	+++	+++	+++	+++	Kontrolle	+++

Pneumokokkus 10^{IV} besitzt, wie die Tabelle I zeigt, eine recht hohe Optochinempfindlichkeit. Es wird durch eine Konzentration von 1:3 200 000 Abtötung der Einsaat erzielt, ein Wert, der von den anderen gleichzeitig untersuchten Präparaten *auch nicht im entferntesten erreicht wird*. Das Optochinchloracetamid, sowie die aromatisch substituierten Derivate desselben wirken unter den gleichen Versuchsbedingungen in Konzentrationen, welche um 1:20 000 bis 1:80 000 liegen. Die Wirksamkeit des Hydrochinins ist in diesem Versuch nur gering, niedriger

[1]) *Morgenroth* und *Tugendreich*, Biochem. Zeitschr. **79**, 257. 1917.

[2]) *Morgenroth* und *Bumke*, Dtsch. med. Wochenschr. 1914. 538.

jedenfalls, als es früheren Angaben entspricht: sie beträgt nur $^1/_{300}$ der Wirkung des Optochins. Beinahe gleich geringe Werte liefern die neuen Hydrochininderivate, nur das Hydrochininchloracetanilid übertrifft das Hydrochinin um das 8—16fache, bleibt aber weit hinter dem Optochin zurück.

Die folgenden beiden Versuche sind mit 2 weiteren Pneumokokkenstämmen angestellt, welche etwas weniger empfindlich gegenüber Optochin sind als der eben geschilderte Pneumokokkus.

Tabelle II.
Einstellung des Pn. 12 gegen Optochin, Hydrochinin und deren Ammoniumverbindungen.
Ergebnis der Abimpfung auf Blutagar.

Konzentration	Optochin	Konzentration	Opt.-Chloracetamid	Opt.-Chloracetanilid	Opt.-p-Chloracetylaminophenol	Opt.-Chloracetyl-p-phenetidin	Hydrochinin	Hydrochinin-Chloracetanilid	Konzentration	Hydrch.-p-Chloracetylaminophen.
1: 400000	0	1: 20000	0	0	0	0	0	0	1: 4000	0
1: 800000	0	1: 40000	++	0	0	0	0	0	1: 8000	0
1:1600000	0	1: 80000	+++	0	+++	0	+	0	1:16000	0
1:3200000	+++	1:160000	—	+++	—	+++	+++	+++	1:32000	+++
Kontrolle	+++	Kontrolle	+++	+++	+++	+++	+++	+++	Kontrolle	+++

Tabelle III.
Einstellung des Pn. 9 gegen Optochin, Hydrochinin und deren Ammoniumverbindungen.
Ergebnis der Abimpfung auf Blutagar.

Konzentration	Optochin	Konzentration	Opt.-Chloracetamid	Opt.-Chloracetanilid	Opt.-p-Chloracetylaminophenol	Opt.-Chloracetyl-p-phenetidin	Hydrochinin	Hydrochinin-Chloracetanilid	Konzentration	Hydrch.-p-Chloracetylaminophen.
1: 200000	0	1: 10000	0	0	0	0	0	0	1: 4000	0
1: 400000	0	1: 20000	+++	0	0	0	0	0	1: 8000	0
1: 800000	0	1: 40000	—	1 Kol.	++	0	0	0	1:16000	+
1:1600000	+++	1: 80000	—	+++	+++	+++	0	+++	1:32000	+++
1:3200000	—	1:160000	—	—	—	—	+++	—	1:64000	—
Kontrolle	+++	Kontrolle	+++	+++	+++	+++	+++	+++	Kontrolle	+++

Das Resultat dieser Versuche entspricht im großen und ganzen demjenigen des ersten Versuchs. Die Wirksamkeit der Ammoniumverbindungen ist $^1/_{80}$—$^1/_{20}$ des Optochins. Im Vergleich zu den Ergebnissen von Versuch I ist besonders in Versuch III auch ein gewisser Wirkungsrückgang der neuen Derivate zu verzeichnen analog der etwas herabgesetzten Optochinwirkung.

Die Pneumokokkenstämme 12 und 9 weisen einen etwas höheren Grad der Hydrochininempfindlichkeit auf; das Verhältnis zum Opto-

chin ist $^1/_{40}$ bzw. $^1/_{10}$. Von den entsprechenden Ammoniumverbindungen ist das Hydrochininchloracetanilid ungefähr gleich wirksam wie Hydrochinin, während das Hydrochinin-p-chloracetylaminophenol $^1/_5$—$^1/_{10}$ weniger wirksam ist.

Die eben in extenso geschilderten Versuche sind nur Beispiele aus einer größeren Zahl ähnlicher Versuche, die alle in dem gleichen Sinne ausfielen. Ihre Ergebnisse sind in der folgenden *Tabelle IV* zusammengefaßt.

Tabelle IV.

Zusammenstellung der Reagensglasversuche mit Optochin, Hydrochinin und deren Ammoniumverbindungen an 9 Pneumokokkenstämmen.

Pneumokokkenstamm	Optochin	Opt.Chloracetamid	Opt.-Chloracetanilid	Opt.-p-Chloracetylaminophenol	Opt.-Chloracetyl-p-phenetidin	Hydrochinin	Hydroch.-Chloracetanilid	Hydroch.-p-Chloracetylaminophenol
6^{IV}	1 : 400 000	1 : 10 000	1 : 40 000	1 : 20 000	—	1 : 20 000	1 : 40 000	1 : 64 000
Hp.^{III}	1 : 800 000	1 : 10 000	1 : 40 000	1 : 20 000	1 : 40 000	—	—	—
9	1 : 800 000	1 : 10 000	1 : 40 000	1 : 20 000	1 : 40 000	1 : 80 000	1 : 40 000	1 : 8 000
10^{III}	1 : 800 000	—	—	—	—	1 : 80 000	1 : 80 000	1 : 16 000
18	1 : 1 280 000	1 : 20 000	1 : 80 000	1 : 40 000	—	—	—	—
16	1 : 1 280 000	1 : 80 000	1 : 10 000	1 : 80 000	—	—	—	—
16	1 : 1 280 000	1 : 40 000	1 : 80 000	1 : 80 000	—	—	—	—
16	1 : 1 280 000	1 : 10 000	1 : 40 000	1 : 20 000	—	—	—	—
Hp.^{III}	1 : 1 600 000	—	—	—	—	1 : 80 000	1 : 40 000	1 : 16 000
12	1 : 1 600 000	1 : 20 000	1 : 80 000	1 : 40 000	1 : 80 000	1 : 40 000	1 : 80 000	1 : 16 000
9^{E}	1 : 1 600 000	1 : 20 000	1 : 80 000	1 : 40 000	1 : 40 000	1 : 160 000	1 : 40 000	1 : 16 000
10^{IV}	1 : 3 200 000	1 : 40 000	1 : 80 000	1 : 20 000	1 : 80 000	1 : 10 000	1 : 160 000	1 : 16 000

Die Übersicht zeigt, daß in 12 Versuchen das Optochin immer in den als normal anzusehenden geringen Konzentrationen, die zwischen 1 : 400 000 und 1 : 3 200 000 liegen, wirksam ist. Wie aus den ausführlichen Protokollen schon zu erkennen ist, *bleibt die Wirksamkeit der aromatisch substituierten Derivate des Optochinchloracetamid weit hinter diesem Wert zurück und entspricht im großen und ganzen ungefähr derjenigen des Hydrochinins.* Auch dessen Ammoniumverbindungen sind *in ihrer bactericiden Wirkung nicht verbessert;* das Hydrochinin-p-chloracetylaminophenol erhebt sich nur in einem Fall über den durchschnittlichen Wert von 1 : 8000—16 000 zu 1 : 64 000. Wenn man daher die Wirksamkeit des *Optochins gleich 1* setzt, so kommt dem Hydrochinin und den *Ammoniumverbindungen des Optochins und Hydrochinins* im Durchschnitt *nur* $^1/_{40}$—$^1/_{20}$ *der Wirkung des Optochins zu;* Hydrochinin-p-chloracetylaminophenol besitzt sogar nur $^1/_{150}$ dieser Wirkung.

Es ergeben demnach die von *Felton* und *Dougherty* untersuchten Substanzen auf Grund unserer Versuche *keine Verstärkung der bacteri-*

ciden Wirkung auf Pneumokokken, im Gegenteil wird die spezifische Exaltation, die beim Optochin innerhalb der Hydrocupreinreihe stattfindet, durch diese chemischen Eingriffe aufgehoben.

Es entspricht dieser Befund auch unseren früheren Beobachtungen an einfachen Ammoniumhaloiden des Optochins. *Die spezifische Pneumokokkenwirkung des Optochins ist in gleicher Weise abhängig von der Äthoxygruppe, der Konfiguration in bezug auf das asymmetrische C-Atom 3 und von der Erhaltung des dreiwertigen Stickstoffs im Chinuclidinkern*[1]).

---

[1]) Siehe *Morgenroth*, Berlin. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 3. Auch der Übergang des Chinolinstickstoffs in die fünfwertige Form hebt die spezifische Optochinwirkung auf.

(Aus Statens Seruminstitut Kopenhagen.)

Antitoxinbildung und Antitoxintherapie[1]).

Von

Thorvald Madsen.

Mit 18 Textabbildungen.

Antitoxinbildung.

Kurz nach *Ehrlichs* und *Briegers* bekannten Untersuchungen über den wellenförmigen Verlauf der Kurve des Antitoxingehaltes in der Milch einer tetanusimmunisierten Ziege wiesen *Salomonsen* und *Madsen* nach, daß die Diphtherieantitoxinkurve des Blutes eines diphtherieimmunisierten Pferdes ähnliche Verhältnisse zeigt. Später haben wir in unserem Institut die Gesetze der Antikörperbildung mit großem Interesse studiert, sowohl wegen ihrer theoretischen als auch ihrer praktischen Bedeutung. Es zeigte sich nach und nach, daß die meisten Antikörper, wenn auch mit verschiedenen Modifikationen, sich ähnlich verhielten, z. B. wurde das für die Antikörper gegen Ricin, Abrin, Botulinustoxin, Cholera, Typhus sowie verschiedene andere Agglutinine, Amboceptoren, Hämolysine pflanzlicher und tierischer Art gefunden. Daß das gleiche Gesetz auch auf etwas entfernterem Gebiete gilt, hat ja *Morgenroth* für Labfermente nachgewiesen.

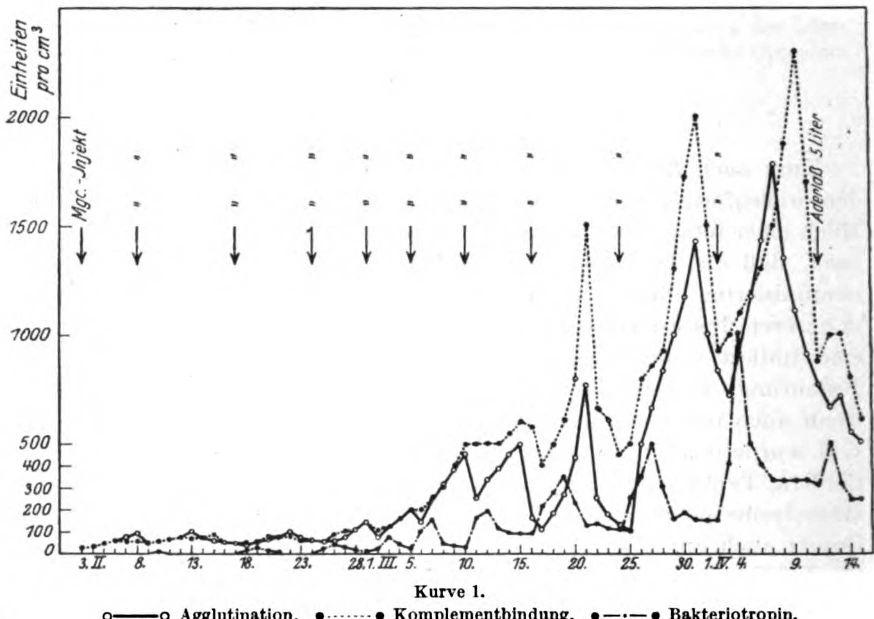
Wir haben in unserem Institut die Wichtigkeit genauer Untersuchungen auf diesem Gebiete immer hervorgehoben. Als Beispiel kann die folgende Kurve 1 meines Assistenten *Mörch* über Meningokokkenantikörperbildung dienen.

Wenn man diese Kurve betrachtet, auf der die Antikörperbildung gegen Meningokokken bei einem Pferd dargestellt ist, sieht man, daß die komplementbindenden und agglutinierenden Antikörper der gewöhnlichen Regel folgen mit einem Maximum, das hier am 5., 6. oder 7. Tag nach der Antigeninjektion eintritt. Dagegen verhalten sich die Bakteriotropine (Opsonine) ganz anders und erreichen das Maximum schon 2 Tage nach der Injektion; darauf fällt die Kurve schon zu dem Zeitpunkt, an dem die Agglutinine und komplementbindenden Stoffe erst ihr Maximum erreichen. Die Kurve zeigt, daß man am 5.—6. Tag

---

[1]) Nach einem Vortrage, gehalten in der Berliner medizinischen Gesellschaft am 14. V. 1924.

(nicht, wie es häufig geschieht, am 9.—10. Tag) nach der letzten Antigeninjektion einen Aderlaß vornehmen muß, wenn man ein Meningokokkenserum mit hohem Gehalt von *komplementbindenden* und *agglutinierenden* Antikörpern erzielen will. Legt man aber Gewicht auf die *Bakteriotropine*, wie es z. B. in Deutschland der Fall ist, so muß man schon am 2. Tage zur Ader lassen. Vielleicht hängen die mäßigen Resultate, die nicht selten bei Verwendung von Meningokokkenserum beobachtet werden, damit zusammen, daß das Serum gewöhnlich wohl nur sehr geringe



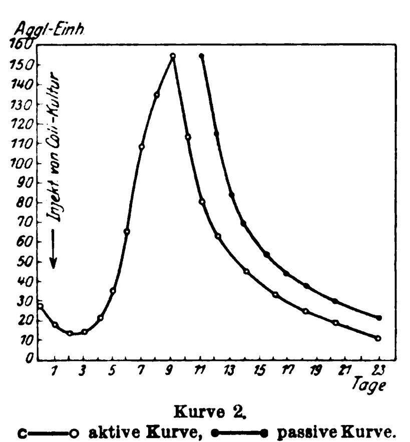
Kurve 1.
o——o Agglutination, •······• Komplementbindung, •—·—• Bakteriotropin.

Mengen von Tropin enthält. Man könnte möglicherweise einen Versuch machen, durch Mischung eines am 2. Tag mit einem am 5.—6. Tag gewonnenen Serums bessere Erfolge zu erzielen.

Vieles im Bilde der aktiven Immunisierungskurve ist uns noch rätselhaft, doch wird ein näheres Eindringen in ihr Wesen erleichtert, wenn man sie mit einer passiven Antitoxinkurve vergleicht.

In der Kurve 2 ist zunächst eine „aktive“ Kurve dargestellt, wie sie nach Injektion von Bact. coli beobachtet wurde mit 1. einer ziemlich schwachen negativen, 2. einer stärker positiven und 3. einer zweiten negativen Phase. Danebenstehend ist eine „passive“ Kurve gezeigt, wie wir sie sehen, wenn Antikörper intravenös injiziert werden. Es ist auffallend, wie sehr die zweite negative Phase der passiven Antitoxinkurve ähnelt. In der Tat gleichen die beiden Kurven

sich so, daß man sie nach ein und derselben Formel berechnen kann. Wir haben uns daher die Vorstellung von der Antitoxinbildung gemacht, daß eine Antigeninjektion zuerst einen Absturz zur Folge hat (die erste negative Phase), auf den ich noch wieder zurückkommen werde. Diese negative Phase geht später in eine Antikörperproduktion über, die zunächst schwach ist und dann stärker und stärker wird, bis die gesamte Menge von Antikörpern gebildet ist, die durch diese Antigeninjektion veranlaßt wurde. Parallel hiermit geht indessen ein konstantes Verschwinden von Antikörpern aus dem Blut. Wenn die antikörperbildenden Kräfte ihre Wirksamkeit einbüßen, verschwindet das Antitoxin, und die Kurve folgt dem gleichen Gesetz, das für passive Immunisierung gilt. Man kann deshalb die Kräfte, die bei der Antitoxinproduktion wirksam sind, in folgendem Bild ausdrücken: Wenn man einen Stein in die Luft wirft, so ist die Anziehungskraft der Erde stets vorhanden; ihre Wirksamkeit ist aber so lange unsichtbar, wie die werfende Kraft die stärkere ist.



Kurve 2.
o——o aktive Kurve, •——• passive Kurve.

Ich muß daran erinnern, wie weit wir davon entfernt sind, in dieser anscheinend so einfachen Kurve die Einzelheiten zu verstehen, z. B. bleibt die negative Phase stets ein Rätsel. Sie kann nämlich nicht dadurch erklärt werden, daß das injizierte Toxin einen so großen Teil des zirkulierenden Antitoxins neutralisiert, daß ein Absturz dadurch möglich wäre. Eine ganz einfache Berechnung zeigt nämlich, daß selbst die größte Menge Toxin, die man überhaupt dem Organismus injizieren kann, nur eine geringe Menge Antitoxin neutralisiert. Nichtsdestoweniger ruft eine Toxininjektion in dem aktiv immunisierten Organismus eine kräftige Reaktion hervor mit sowohl lokalen als auch allgemeinen Erscheinungen, selbst wenn das Blut des Tieres eine große Menge Antitoxin enthält. Auf diese Reaktion folgt eine Neubildung von Antitoxin. Ganz anders verhalten sich *passiv* immunisierte Tiere. Selbst wenn das Blut nur wenige Antitoxineinheiten enthält, genügen diese, um nach einer Toxininjektion jede lokale und allgemeine Reaktion zu verhindern. Auch entsteht keine Antikörperbildung. Es gibt offenbar einen Wesensunterschied zwischen der aktiven und passiven Immunität.

Die Auffassung über die aktive Immunisierung, die am meisten zu befriedigen scheint, ist die von *Salomonsen* und *mir* 1896 beschriebene, nämlich daß der Organismus während des Immunisierungsprozesses

eine neue Funktion erhält, Antikörper zu produzieren, wie eine Art Sekretion, d. h.: *die Antikörper werden stets produziert und stets ausgeschieden.* Man sieht dann und wann, daß Tiere, die längere Zeit immunisiert worden sind, sich auf eine Art antitoxisches Gleichgewicht einstellen, so daß ihre Antitoxinkonzentration sich etwa konstant hält. Entfernt man aber durch einen *Aderlaß* eine größere Menge Antitoxin, so sieht man, daß die alte Antitoxinkonzentration des Blutes im Laufe von wenigen Tagen wiederhergestellt ist. Ja, man kann, wie es von *Salomonsen* und *mir* gezeigt wurde, durch sukzessiven Aderlaß und Transfusion die ursprüngliche Menge antitoxinhaltigen Blutes entfernen und doch starke Reproduktion von Antikörpern im Laufe weniger Tage bekommen.

Ich komme jetzt zu der Frage einer Stimulation der Antikörperproduktion durch *andere Mittel als spezifische Antigene.* Wir haben soeben den Einfluß des Aderlasses berührt. Von größtem Interesse ist aber auch die Wirkung chemischer Stoffe. Die ersten Versuche dieser Art wurden von *Salomonsen* und *mir* ausgeführt. Sie zeigten, daß eine Pilocarpininjektion eine sofortige Steigerung des Antitoxingehaltes hervorruft. Ich habe diesen Versuch vor einiger Zeit bestätigt, jedoch ist er nicht einwandfrei, weil durch enormen Wasserverlust in Form von Speichel und Schweiß des Tieres das Blut desselben und dadurch die verschiedenen Blutstoffe stark konzentriert werden.

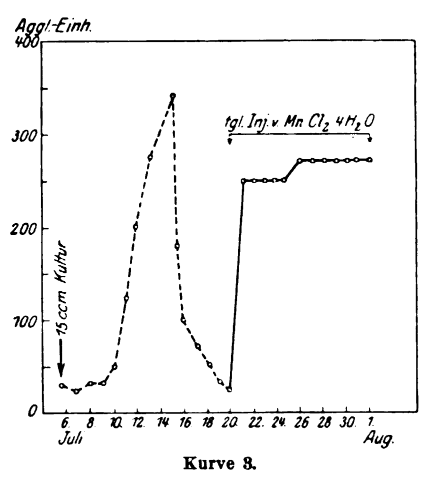
Wir haben später diese Versuche nochmals mit verschiedenen anderen Stoffen wiederholt, besonders mit „Blutgiften", z. B. habe *ich* mit *Tallquist* seinerzeit gezeigt, daß Pyrogallol eine deutliche, wenn auch nicht besonders starke aktivierende Wirkung auf die Produktion von Antivibriolysin ausübte. Studien über die Wirkung von *unspezifischen* Stoffen auf die Antikörperproduktion sind in den letzten Jahren in unserem Kopenhagener Seruminstitut von *Walbum* und seinen Mitarbeitern wieder aufgenommen worden, und weil die erreichten Resultate bedeutendes Interesse haben, will ich im einzelnen näher über sie berichten.

Auf Grund der Auffassung über Antitoxinproduktion als einer Art sekretorischen Prozesses denkt *Walbum* an die Möglichkeit, daß die Antitoxinproduktion sich mittels Stoffen von *katalytischem* Effekt beeinflussen läßt, z. B. durch *Metall*salze. Diese Annahme wurde durch eine nähere Untersuchung bestätigt.

Der größte Teil dieser Versuche wurde mit Mangansalzen, besonders mit Manganchlorid, vorgenommen, weil Mangan ja als ein kräftiger Katalysator bekannt ist.

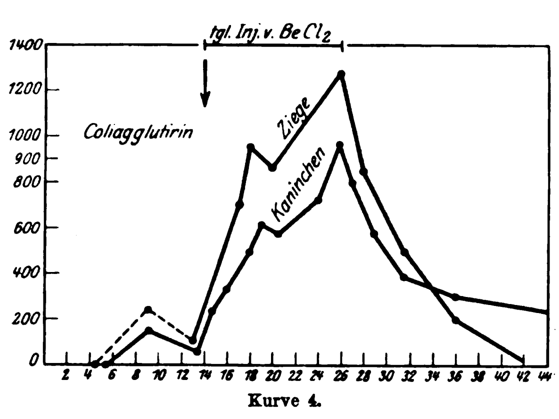
Bei den ersten Versuchen, die ich Ihnen zeigen werde, handelt es sich um eine Ziege mit einem Gewicht von 25 kg, die früher gegen Colibacillen immunisiert worden war. Am 6. Juli bekam sie eine

Injektion von 15 ccm mittels Hitze abgetöteter Colibacillenkultur, worauf die gewöhnliche Agglutinationskurve beobachtet wurde, mit der Technik gemessen, die wir an unserem Institut vor vielen Jahren ausgearbeitet haben und die wir jetzt noch ständig verwenden. Als die Agglutininmenge zu demselben Punkt gefallen war, wo sie vor der Injektion von Colibacillen gestanden hatte, fing man an, Injektionen von Manganchlorid zu geben, $MnCl_2\,4\,H_2O$, 25 ccm von $^1/_{100}$ molar Lösung = 0,05 g. Die Injektion wurde intravenös vorgenommen, und die Wirkung war auffallend: die Agglutininkonzentration stieg von 14 auf 250 Einheiten, die täglich fortgesetzte Injektion von Mangan hielt die Agglutininkonzentration auf derselben Höhe, und sie neigte sogar eher zur Steigerung. Die Ziege befand sich während der ganzen Zeit wohl, nur nach der ersten Injektion von Mangan bekam sie ein wenig Dyspnöe und Schüttelfrost. Es stellte sich also heraus, daß Mangansalz für sich allein imstande war, eine ebenso starke Antikörperproduktion hervorzurufen wie das spezifische Antigen Colibacillen. Eine ganz entsprechende Wirkung hatte eine Reihe von anderen Metallsalzen, wie z. B. Nickel-, Kobalt- und Zinkchlorid.



Kurve 3.

Eine besonders starke Wirkung hat das *Berylliumchlorid*. In Kurve 4 sind die Kurven von 2 Tieren dargestellt, eines Kaninchens und einer Ziege, die zunächst eine einfache Injektion von Colibacillen bekamen, wonach eine ziemlich *schwache* Agglutininbildung beobachtet wurde. Es wurde dann täglich eine intravenöse Injektion von Berylliumchlorid gegeben, und die darauf folgende *starke* Agglutininbildung ist sehr markant. Auf beiden Kurven sieht man eine Remission, die dadurch entstanden ist, daß wegen eines

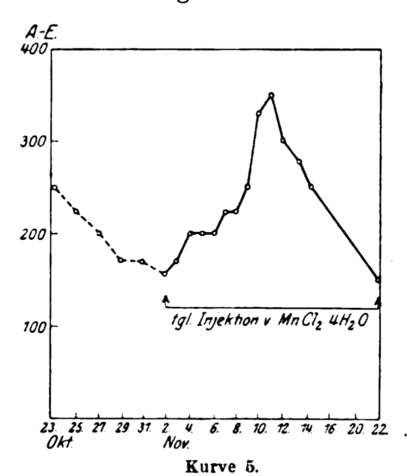


Kurve 4.

Feiertages kein Metallsalz gegeben wurde. Die Antikörperkonzentration sank dadurch sofort, um nach erneuter Metallsalzinjektion gleich wieder zu steigen.

Diese Versuche wurden mit verschiedenen Metallsalzen ausgeführt; eine Wirkung des Metallsalzes war immer festzustellen.

Die Versuche zeigen die unzweifelhafte Wirkung der Metallsalze auf die *Agglutininbildung* bei *Ziegen*. Größeres Interesse beansprucht indessen die Wirkung der Metallsalze gegenüber *Diphtherieantitoxin*. Es ist eine Tatsache, die allen, die die Immunisierung von *Ziegen* gegen Diphtherie versucht haben, bekannt ist, daß es sehr schwierig ist, eine kräftige Antitoxinbildung bei diesen Tieren hervorzurufen. Durch Behandlung mit Mangan und Kobaltchlorid war es möglich, die Antitoxinkonzentration bis auf etwa 200 I.E. per Kubikzentimeter zu steigern. Größere praktische Bedeutung hat die Behandlung mit Metallsalzen bei diphtherieimmunisierten *Pferden*. Der erste Versuch bei Pferden wurde zur genauen Orientierung über die Wirkung der Metallsalzbehandlung bei diesen Tieren vorgenommen, nachdem die vorher vorhandene Toxinwirkung bereits nachgelassen hatte.

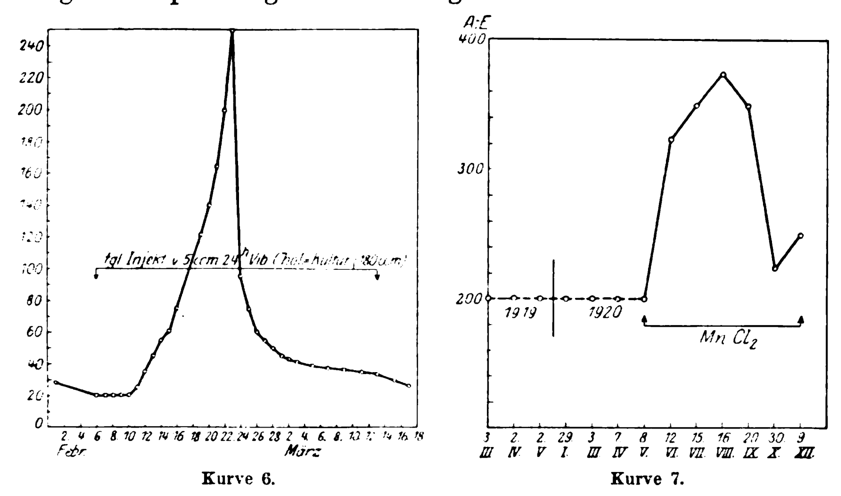


Kurve 5.

Das Pferd hatte bei dem Aderlaß am 16. VIII. 400 I.E. per Kubikzentimeter, am Anfang der hier dargestellten Kurve am 23. X. 250 I.E.; dann sinkt der Antikörpergehalt allmählich bis auf 160 I.E. am 2. XI. Von diesem Zeitpunkt an werden täglich 10 ccm einer molaren Lösung von Manganchlorid intravenös gegeben bis zum 22. XI. Eine sehr kräftige Reaktion war die Folge. Die Antitoxinkonzentration stieg von 160 I.E. bis auf 350 I.E. als Resultat der Wirkung des Metallsalzes allein, ohne Toxin. Das ist um so bemerkenswerter, als es früher unmöglich war, bei diesem Tier die Antitoxinkonzentration so hoch zu bringen trotz ausgiebiger Mengen von Toxin (200, 400 und 600 ccm von hochtoxischem Diphtheriegift).

Die Kurve steigt jedoch nicht kontinuierlich, sie erreicht ein Maximum und sinkt dann wieder trotz fortgesetzter Injektion von Mangansalz. Kurve 6 zeigt eine interessante Übereinstimmung mit einer früheren Untersuchung von *Madsen* und *Jörgensen* über tägliche Injektionen von Cholerakulturen. Auch hier steigt die Kurve bis zu einem Maximum, um dann wieder stark zu sinken.

Natürlich haben diese Beobachtungen außer ihrer *theoretischen* Bedeutung auch eine *praktische*. Es ist allgemein bekannt, daß es viele Pferde gibt, die überhaupt nicht zu hoher Antitoxinproduktion zu bringen sind. Als Beispiel nehmen wir ein Tier, mit dessen Immunisierung Anfang 1919 begonnen wurde (Kurve 7). Trotz fortgesetzter Behandlung hat es *nie* über 200 I.E. gegeben, weshalb es schließlich verkauft wurde. Nachdem es später abermals angekauft wurde, hat es trotz erneuter Immunisierung nie über 200 I.E. geliefert. Dieses Pferd ist ein ausgezeichnetes Beispiel des antitoxischen Gleichgewichts, worüber *Salomonsen und ich* seinerzeit berichtet haben, das aber selten so ausgeprägt ist wie hier. Um so interessanter war dann der ausgesprochene Effekt der Manganbehandlung. Nach dem 8. V. wurde täglich Mangan gegeben, gleichzeitig mit Diphtheriegift. Der Erfolg ist markant. Bei Aderlaß am



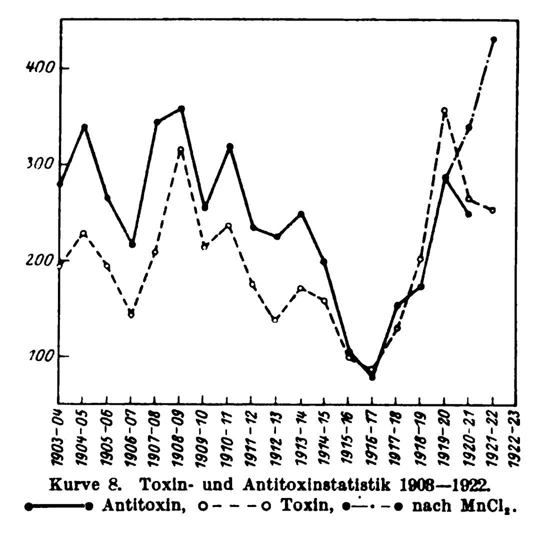
Kurve 6. Kurve 7.

12. VI. wurde eine Antitoxinsteigerung von 200 I.E. auf 325 I.E. beobachtet. In den folgenden Monaten kam es zu einer weiteren Steigerung, bis 350 und 375 I.E.; erst dann ging die Antitoxinstärke wieder herunter.

Eine Reihe ähnlicher Beobachtungen haben ganz entsprechende Resultate gegeben.

Die Wirkung geht deutlich aus einer Zusammenstellung unserer Antitoxinproduktion in den Jahren 1903—1921 hervor (Kurve 8). Die ausgezogene Kurve entspricht dem Durchschnitt der antitoxischen Stärke sämtlicher Pferde, die unterbrochene der Stärke des benutzten Toxins. Man sieht hier einen deutlichen Parallelismus: mit starkem Toxin gute Antitoxinbildung und umgekehrt. Ganz interessant ist die Tatsache, daß während des Krieges ein sehr starkes Minimum beobachtet wurde sowohl für Toxin wie für Antitoxin, später stieg die Toxinstärke wieder und damit auch die Antitoxinstärke, 1919 sank das Toxin noch einmal und

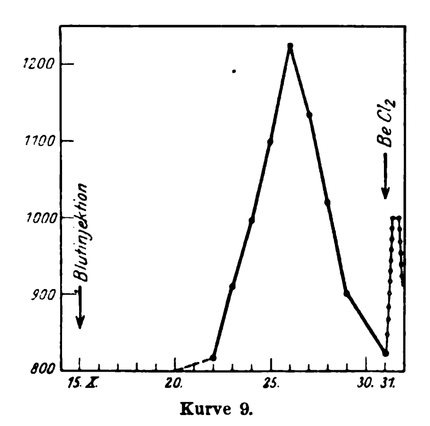
gleichzeitig auch das Antitoxin. Als dann eine Reihe von Pferden gleichzeitig mit Mangan behandelt wurde, ging ihre Antitoxinstärke beträchtlich in die Höhe, was in der Kurve in der Linie —·—·— dargestellt ist.



Kurve 8. Toxin- und Antitoxinstatistik 1908—1922.
●——● Antitoxin, o - - - o Toxin, ●—·-● nach $MnCl_2$.

Wir haben seither die Manganbehandlung unserer Diphtheriepferde als dauernde Methode eingeführt, und zwar mit sehr gutem Erfolg.

Die Wirkung beschränkt sich nicht nur auf das Diphtherieantitoxin, sondern ein ähnliches Verfahren hat sich auch bei der Produktion des *Tetanusserums* bewährt. Pferde, die seit längerer Zeit nur schwach Antitoxin bildeten, gaben nach Manganbehandlung eine viel höhere Konzentration. Dasselbe gilt auch für andere Sera, z. B. *Meningokokkenserum*. In unserem Institut ist es beispielsweise gelungen, ein Meningokokkenserum mit einem Komplementbindungstiter von 1 : 10000 und einem entsprechenden Bakteriotropintiter darzustellen.



Kurve 9.

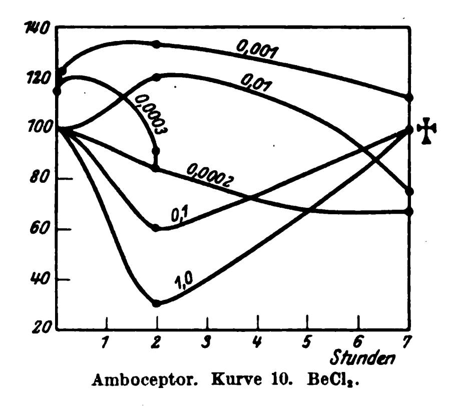
Walbum hat mit *Schmidt* zusammen den Einfluß der Metallsalze auf die *Amboceptorbildung* untersucht und ganz ähnliche Verhältnisse gefunden.

Wir stehen somit einem Gesetz gegenüber, das für alle bisher untersuchten Antikörper gilt. Aber nicht alle Tiere reagieren in der gleichen Weise. Erstens findet man bei normalen, nichtimmunisierten Tieren keine Antikörperbildung; auch scheint eine gewisse Höhe der Immunisierung notwendig zu sein. Tiere mit sehr kleinem Antikörpergehalt reagieren schlecht, und es gibt eine Anzahl Tiere, die überhaupt nicht auf Metallsalze reagieren. Dies sind nach den bisherigen Erfahrungen ungefähr 15%. Einige Untersucher haben diese Metallsalzwirkung nachgeprüft und keinerlei Effekt ge-

funden. Dies kann teilweise die oben erwähnten Ursachen haben, teilweise aber auch von einem anderen sehr interessanten Phänomen herrühren, von der *Konzentration der Metallsalzlösung*.

Als Beispiel nenne ich einige Versuche *Walbums* und *Schmidts* über *Amboceptorbildung*. Einer Anzahl von Kaninchen wurde zuerst *Schafblut* injiziert, wonach die gewöhnliche Antikörperkurve beobachtet wurde. Nach deren Abklingen wurde *Berylliumchlorid* in verschiedener Konzentration gegeben, und zwar eine einzelne intravenöse Injektion.

Die darauf folgende Amboceptorreaktion ist in Kurve 10 wiedergegeben. Nach der kleinsten Injektion (0,0002 molar) wurde keine Vermehrung der Amboceptormenge gefunden, 0,0003 hat eine deutliche Vermehrung verursacht; das Optimum findet sich bei 0,001 molar; eine höhere Konzentration (0,01 molar) gab wieder ein etwas schlechteres Resultat, und 0,1 und 1 molar gaben eine deutliche Verschlechterung und verursachten dann den Tod des Tieres. Ein *Optimum* ist hier unverkennbar, und ähnliche Verhältnisse haben sich auch bei anderen Versuchen herausgestellt.



Amboceptor. Kurve 10. $BeCl_2$.

Die Verwendung von Metallsalzen ist somit ein zweischneidiges Schwert. Sowohl zu kleine wie zu große Dosen können schädlich wirken, und fehlende Kenntnis dieses Phänomens ist wahrscheinlich die Ursache, weshalb an anderen Stellen weniger günstige Erfahrungen mit Metallsalzen beobachtet wurden.

Wir haben jetzt die Manganmenge für Diphtherieimmunisierung bis $^1/_{10}$ heruntergesetzt, und zwar mit gutem Erfolg.

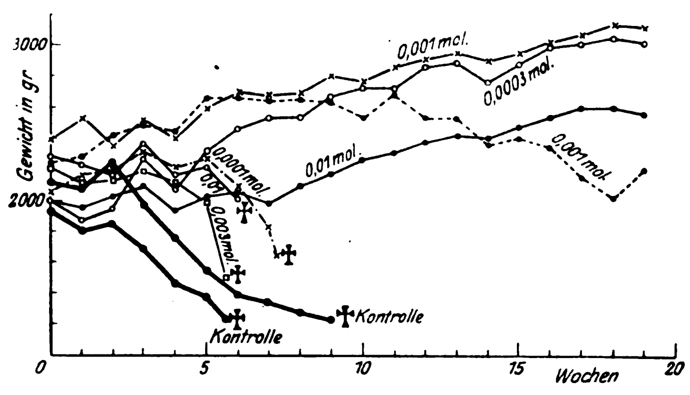
Es liegt nahe, auch die Metallsalzwirkung auf infizierte Tiere zu untersuchen. In einigen Fällen scheinen die Resultate ganz interessant zu sein.

Ich führe hier einige Versuche *Walbums* mit Tuberkulose an (Kurve 11).

Eine Anzahl von Kaninchen wurden alle gleichmäßig mit Tuberkelbacillen infiziert und dann 2 Wochen lang täglich mit Manganlösung behandelt. Während die Kontrolltiere nach 5—6 Wochen starben, blieben die meisten der behandelten Tiere am Leben. Diese Versuche sind zwar ermunternd, jedoch nicht ausgedehnt genug, um definitive Schlüsse zu erlauben.

Die erwähnten Injektionen von Metallsalzen sind immer *intravenös* gegeben; es wäre natürlich von größter Bedeutung, wenn sie *per os* gegeben werden könnten. *Walbum* und *Mörch* haben dieses versucht,

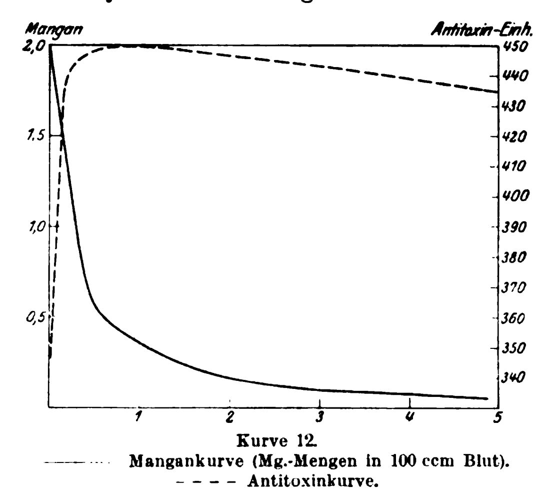
aber gefunden, daß die Mengen Manganchlorid, die in dieser Weise bei Pferden angewandt werden können, keine Antitoxinvermehrung zur Folge hatten.



Kurve 11. Tägliche Injektion von Manganchlorür.

Sie haben auch untersucht: a) wie schnell erscheint das Antitoxin im Blut nach der Manganinjektion? b) was ist das Schicksal des injizierten Mangans?

Aus den in Kurve 12 wiedergegebenen Versuchen ergibt sich, daß nach einer Injektion von Manganchlorid eine sehr rapide und starke Steigerung des Antitoxins bei einem diphtherieimmunisierten Pferde folgt, die ihr Maximum schon nach *einer Stunde* erreicht. Die Schnelligkeit der Antitoxinsteigerung ist ganz erstaunlich. Die Kurve hat eine oberflächliche Ähnlichkeit mit unserer früher erwähnten Pilocarpinkurve. Es besteht jedoch der Unterschied, daß die Antitoxinvermehrung nach Pilocarpin sehr schnell wieder heruntergeht, während die Kurve nach Mangan sich verhältnismäßig lange auf gleicher Höhe hält. Doch muß man sich des früher erwähnten Faktums erinnern, daß die Kurve sofort sinkt, wenn man in einer Reihe von Injektionen einen Tag versäumt.



Kurve 12.
——··· Mangankurve (Mg.-Mengen in 100 ccm Blut).
- - - - Antitoxinkurve.

Gleichzeitig mit der Steigerung des Antitoxins sinkt die Manganmenge im Blut schnell, nach 2—3 Stunden ist nur noch $^1/_{20}$ des ursprünglichen Volumens im Blut übrig, und am nächsten Tag ist sie schon nahezu gänzlich verschwunden.

Wo bleibt nun das Mangan? Um dies zu eruieren, haben *Walbum* und *Mörch* eine Reihe von Organen normaler und immunisierter Tiere untersucht. Man darf hier nicht vergessen, daß der Organismus normalerweise schon Mangan enthält.

Tabelle I.

Pferd Nr.	Gew. des Pferdes in kg	Total $MnCl_2$ in g	$MnCl_2$ pro kg Pferd	mg $MnCl_2$ in 100 g Organ						D = Diphth. M = Meningokokken	Serumstärke, Antitoxineinheit.
				Leber	Lymphdrüsen	Niere	Milz	Herz	Lunge		
—	—	—	—	0,48	0,14	0,12	0.09	0,09	0,012	normal	—
—	—	—	—	0,42	0,12	0,10	0,08	0,09	0,009	„	—
380	450	—	—	0,10	0,12	0,10	0,06	0,09	0,01	D	150
393	350	—	—	0,14	0,14	0,12	0,07	0,08	0,01	M	schlecht
404	450	20	0,044	0,48	0,28	0,2	0,09	0,08	0,04	D	600
372	500	50	0,1	0,2	0,64	0,28	0,12	0,14	0,12	D	150
340	700	75	0,107	0,2	0,72	0,36	0,13	0,15	0,16	D	200
316	500	60	0,12	0,56	0,76	0,32	0,12	0,12	0,18	D	600
348	425	65	0,153	0,18	0,80	0,48	0,13	0,13	0,18	D	175
362	500	100	0,2	0,72	0,90	0,52	0,14	0,24	0,22	D	750
309	475	100	0,21	0,18	1,04	0,56	0,16	0,2	0,2	D	175

In der Tabelle finden sich oben die Ergebnisse von 2 normalen (nichtimmunisierten) Pferden, dann die von 2 Pferden, von denen das eine gegen Diphtherie, das andere gegen Meningokokken immunisiert ist; beide sind aber nicht mit Mangan behandelt. Am Schluß der Tabelle finden sich eine Reihe Diphtheriepferde nach den Manganmengen geordnet, die sie bekommen haben. Besonders interessant ist *die Leber* dieser Tiere. Bei den 2 Pferden, die immunisiert waren, aber kein Mangan bekommen hatten, ist der Mangangehalt bis $^1/_4$ heruntergegangen; bei den anderen Pferden ist der Mangangehalt der Leber sehr variierend. Hier tritt das interessante Phänomen in Erscheinung, daß *der in der Leber gefundene Mangangehalt in einem gewissen Verhältnis zu der antitoxinproduzierenden Fähigkeit des Tieres steht.* Man sieht, daß die Tiere, die eine hohe Antitoxinkonzentration gegeben haben, auch eine verhältnismäßig große Menge Mangan in ihrer Leber haben, während diese bei schlechten Antitoxinproduzenten nur gering ist. Außerdem ist die große Manganmenge der *Lungen* auffällig, sie erreicht ungefähr das 20fache des normalen.

Weiter muß man die wichtige Frage stellen: wie verhalten sich die *verschiedenen Metallsalze* in dieser Beziehung? *Walbum* und seine Mitarbeiter haben im Laufe der letzten Jahre ein großes Material gesammelt,

das in untenstehender Tabelle zusammengestellt worden ist. Die Untersuchungen sind an Kaninchen gemacht worden, teils auf Agglutininbildung, teils auf Amboceptor und teils auf bactericide Antikörper.

Tabelle II.

Metall	Atomzahl	Coli-Agglutinin	Schafblut-ampoceptor	Bactericide St. in Plasma
LiCl	6,9	0	—	0
NaCl	23	0	—	0
KCl	39,1	7	—	0
$BeCl_2$	9,1	1147	23	63
$MgCl_2$	24,3	565	18	42
$(CuCl_2)$	63,6	334	12	17
$ZnCl_2$	65,4	188	11	13
$CdCl_2$	112,4	44	13	12
$(HgCl_2)$	200,6	181	20	1,6
$CaCl_2$	40,1	27	15	4,4
$SrCl_2$	87,6	43	16	2,6
$BaCl_2$	137,4	233	20	0,9
$PbCl_2$	207,2	402	24	0,8
$CuCl_2$	63,6	334	12	17
AgCl	107,9	95	14	13
$HAuCl_4$	197,2	30	7	8
$CoCl_2$	59,0	20	7	5,6
$NiCl_2$	58,7	30	—	7,1
$MnCl_2$	54,9	142	28	4,4
$FeCl_3$	55,8	÷3	7	1,2
$CrCl_3$	52,0	48	13	6,5
$OsCl_4$	190,1	268	9	5,9
H_2PtCl_6	195,2	36	4	8,7
$AlCl_3$	27,1	166	0	—

Die Wirkung der Metalle zeigt eine gewisse Übereinstimmung, wenn sie nach dem periodischen System geordnet werden. Die Alkaligruppe Lithiumnatrium hat nur sehr unbedeutende Wirkung. Die Verhältnisse in der Magnesiumgruppe sind aber interessant. In der ersten Kolonne finden sich die Atomzahlen, steigend vom Berylium bis Cadmium; Hg ist auch hier eingefügt, trotzdem seine Stellung im System nicht ganz sicher ist. In 2 Kolonnen findet sich die aktivierende Wirkung auf Coliagglutinin in relativen Zahlen ausgedrückt. Man sieht ein deutliches Sinken vom Berylium, das am stärksten ist, bis zum Cadmium. In der dritten Kolonne finden sich die entsprechenden Zahlen für die *Amboceptorbildung*. Ein Sinken ist auch hier sichtbar, aber lange nicht so ausgeprägt wie für Agglutinine. Endlich kommen die *bactericiden* Körper, wo die Wirkung auch deutlich sinkt mit steigender Atomzahl.

In der nächsten Gruppe, der *Calciumgruppe*, findet man wieder eine Regelmäßigkeit, aber eine andere. Hier nimmt die Wirkung auf die Coliagglutininbildung ganz unzweideutig mit steigender Atomzahl zu, also umgekehrt wie bei der Magnesiumgruppe. Dasselbe gilt für Amboceptorbildung während das Verhältnis für die bactericiden Stoffe umgekehrt ist. Ich will die Einzelheiten nicht näher besprechen, sondern nur darauf hinweisen, daß eine gewisse Regelmäßigkeit in den einzelnen Gruppen unzweifelhaft vorhanden ist; ein allgemeines Gesetz läßt sich vorläufig bezüglich der Metallsalzgruppen nicht aufstellen, bald steigt, bald sinkt die antitoxinfördernde Wirkung mit der Atomzahl. Außerdem verhalten sich die verschiedenen Arten der systematisch bisher untersuchten Antikörper Agglutinine, Amboceptoren, bactericiden Körper verschieden. Weitere Untersuchungen, die im Gange sind, werden hoffentlich größere Klarheit schaffen.

Es scheint, daß die hier mitgeteilten Untersuchungsergebnisse eine starke Stütze sind für unsere alte Auffassung der Antitoxinproduktion als eine Art „sekretorischen“ Prozesses, der durch katalytische Agenzien beeinflußt wird. Auf der anderen Seite wissen wir ja noch sehr wenig über die Hauptfrage, wo und wie das Antitoxin gebildet wird. Eigentümlich ist ja die fabelhafte Schnelligkeit, mit der Antitoxin im Blut nach einer Manganinjektion erscheint (Kurve 12). Man fragt sich, ob eine wirkliche Neubildung in so kurzer Zeit von wenigen Minuten wirklich möglich ist, oder ob schon vorgebildetes Antitoxin fertig oder als Vorstadium irgendwo im Organismus vorhanden ist und dann plötzlich in den Kreislauf eingeschoben wird. Daß schließlich eine wirkliche Neubildung stattfindet, ist ja durch die obenerwähnten Versuche unzweideutig erwiesen. Vielleicht können diese Versuche uns später dabei helfen, der Beantwortung der Frage näher zu kommen, wo diese Antikörper gebildet werden, vielleicht in Verbindung mit der Fragestellung wie sie *Wassermann* — *Citron* und *Hahn* geäußert haben.

Antitoxintherapie.

Wenden wir uns jetzt von diesen mehr theoretischen Überlegungen über aktive Immunisierung zur praktischen Frage der Antitoxintherapie, so begegnen wir gleich der eigentümlichen und interessanten Tatsache, daß hier noch keine absolute Einigkeit besteht, trotzdem diese Therapie ungefähr 30 Jahre lang in Millionen von Fällen geprüft worden ist. Das große Aufsehen, daß die Veröffentlichungen von *Bingel* erregten, ist ja noch in frischer Erinnerung, und wie viele praktische Ärzte fragen sich heute noch, ein wie großer Teil der Erfolge ihrer Behandlung wirklich dem Diphtherieantitoxin zuzuschreiben ist.

Es mag von Interesse sein, hier die Erfahrungen unseres „Blegdamshospital“ zu erwähnen, des großen Krankenhauses für epidemische

Krankheiten in Kopenhagen, wo, praktisch genommen, sämtliche Patienten mit Infektionskrankheiten einer Stadt von ca. 600 000 Einwohnern auf einer Stelle gesammelt werden infolge unseres Gesetzes für ansteckende Krankheiten, das unentgeltliche Behandlung für diese gewährt. Hierdurch bekommt das Ärzte- und auch das Krankenpflegepersonal besonders günstige Gelegenheit, den Verlauf dieser Krankheiten von Jahr zu Jahr zu verfolgen und die Erfolge der verschiedenen therapeutischen Mittel zu beurteilen. Serumbehandlung wurde in Dänemark schon früh eingeführt, und zwar schon gleich mit verhältnismäßig großen Dosen, Normaldosen 4000 I.E. Dies wurde dadurch erleichtert, daß der Staat sofort die ganze Serumherstellung übernahm und dadurch die unentgeltliche Abgabe des Serums an Ärzte und Krankenhäuser ermöglichte. Hierdurch konnte auch unser Institut leichter die Anwendung großer Dosen empfehlen. Es wurden so auch bald allgemein Dosen von 4000—20 000 I.E. angewandt.

Die Diphtherie hatte in Dänemark seit der ersten Epidemie in den 90er Jahren eine lange Periode verhältnismäßiger Milde; in den letzten Jahren aber hat sie wieder bedeutend schwereren Charaker angenommen, so daß erfahrene Ärzte die Schwere der Epidemie mit der der 90er Jahre vergleichen. Da die Erfolge der bisherigen Serumbehandlung nicht günstig genug erschienen, hat der Chefarzt des Krankenhauses Prof. *Bie* die angewandte Antitoxindosis immer mehr und mehr erhöht und die intravenöse Injektion bei schweren Fällen in dem Maße angewandt, wie diese notwendig erschien, um besonders schwere Fälle zu retten. Im großen und ganzen stimmen die Resultate mit den Anschauungen überein, die von *Friedemann* geäußert wurden.

In der untenstehenden Tabelle von Prof. *Bie* ist nur die Rachendiphtherie berücksichtigt, die Croupfälle sind fortgelassen, um möglichst nur die reine Toxinvergiftung zu studieren. Bei Croup sind ja durch die sie meist komplizierende Pneumonie auch andere Faktoren im Spiel.

Tabelle III.

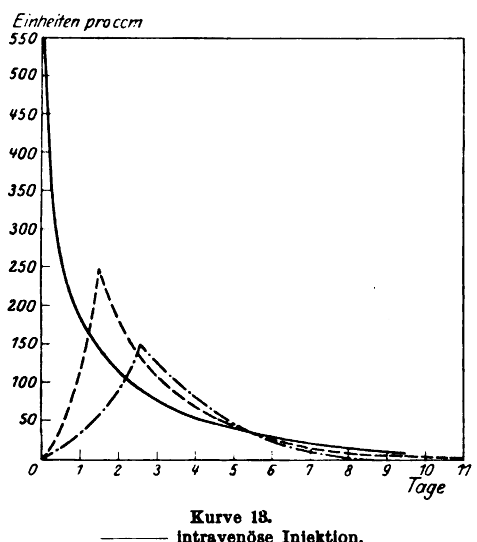
Jahr	Anzahl von Patienten	Gestorben	Letalität
1920	1924	18	0,9%
1921	1593	14	0,9%
1922	665	12	1,8%
1923	507	11	2,2%
	4689	55	1,2%

Es ist gelungen, die Letalität auf eine sehr kleine Zahl herunterzudrücken, durchschnittlich auf 1,2%, aber durch Verwendung von sehr hohen Serumdosen, in schweren Fällen bis zu 200 000 I.E.

Es ist selbstverständlich gefährlich, aus einem derartigen statistischen Material feste Schlüsse über die Heilwirkung des Serums zu ziehen. Hierzu braucht man ein Kontrollmaterial, wie es seinerzeit *Fibiger* am

Blegdamshospital hatte, wo die Hälfte der Fälle mit und die andere Hälfte ohne Serum behandelt wurden. Ich habe versucht, von den außerhalb Kopenhagens erkrankten Fällen ein Kontrollmaterial zu bekommen. Die Fälle wurden zwar auch mit hoher Serumdosis behandelt, aber nicht so ausgiebig wie am Blegdamshospital. Die Letalität außerhalb dieses Krankenhauses war immer höher, z. B. war sie im Jahre 1920 im Blegdamshospital nur 0,9%, in einem großen Krankenhaus „Amtssygehuset" mit Kranken aus der Umgebung Kopenhagens 1,3%, in einer Reihe von Krankenhäusern außerhalb Kopenhagens 2,6%. Alle anderen Verhältnisse, die Patienten betreffend, waren die gleichen. Die Zeit, die bis zur Einlieferung der Kranken ins Krankenhaus nach Auftreten der Krankheit verging, betrug innerhalb und außerhalb Kopenhagens ungefähr 3 Tage.

Mit aller Reserve hat man doch eine gewisse Berechtigung, aus diesen Zahlen zu schließen, daß es sich hier in einigen der schweren Fälle um eine wirkliche Heilwirkung handelt, und es scheint deswegen wohl angemessen, auf verschiedene hierher gehörende Fragen näher einzugehen.



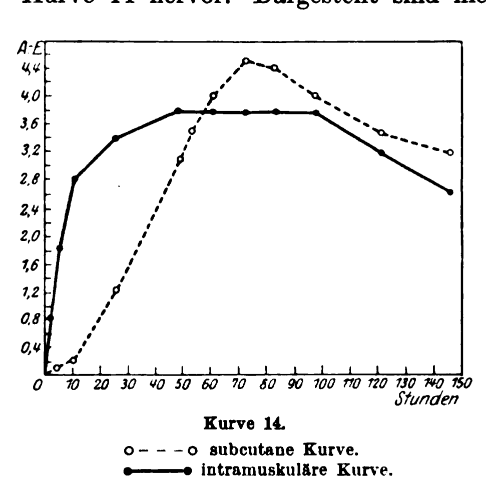
Kurve 13.
——— intravenöse Injektion.
- - - - intraperitoneale Injektion.
—·—·— subcutane Injektion.

Die allgemein vertretene Anschauung ist wohl die, daß es sich bei der Antitoxinbehandlung gewöhnlich um eine *Immunisierung* handelt und nicht um eine wirkliche *Heilung*. Unter letzterer wird im allgemeinen eine Neutralisierung, Losreißung von schon an das Gewebe gebundenem Gift, verstanden. Wie schwierig eine solche Heilung ist, geht schon aus den bekannten Versuchen *Dönitzs* hervor, der nachweisen konnte, wie schnell und in wie großen Dosen das Antitoxin injiziert werden mußte, und zwar intravenös, um den Organismus zu retten.

Man hat häufig nicht genügend berücksichtigt, daß es nicht gleichgültig ist, *wie* das Antitoxin eingeführt wird. Ich glaube, daß die ersten systematischen Versuche hierüber in unserem Institut von *Henderson Smith* ausgeführt wurden, der die Resorptionsgeschwindigkeit bei subcutaner, intraperitonealer und intravenöser Injektion verglich (Kurve 13). Er fand, daß bei intravenöser Injektion das Maximum der Antitoxinkonzentration sofort erreicht wurde, bei intraperitonealer Injektion

nach 24—48 Stunden und bei subcutaner erst nach 3 Tagen. Wichtig ist auch die Antitoxinkonzentration, die hierbei beobachtet wurde. Intraperitoneale Injektionen gaben nur die Hälfte, subcutane nur $^1/_3$ *der* Antitoxinkonzentration, die gleich nach der intravenösen Injektion festgestellt wurde. Es war somit klar, daß die allgemein gebräuchliche subcutane Injektion sehr ungünstig und irrationell war. Es wurden daraufhin in unserem Institut weitere Resorptionsversuche vorgenommen, deren wichtigstes Resultat der Nachweis der Bedeutung der *intramuskulären* Injektion war. Ihre großen Vorteile waren kurz vorher schon in einer Versuchsreihe von *Morgenroth* und *Levy* festgestellt worden.

Die Vorzüge der intramuskulären Injektion gehen deutlich aus Kurve 14 hervor. Dargestellt sind hier die Erfolge von Injektionen derselben Menge Diphtherieantitoxins bei 2 Ziegen des gleichen Gewichts — subcutan bei der einen, intramuskulär bei der anderen. Man sieht, wie schnell bei intramuskulärer Injektion das Antitoxin im Blut erscheint; schon nach wenigen Stunden sind ansehnliche Mengen vorhanden, während bei subcutaner Applikation das Maximum erst nach 3 Tagen erreicht wird; namentlich in den ersten 24 Stunden, den wichtigsten für die Heilungsmöglichkeiten, sind die resorbierten Mengen sehr klein. Die Anwendung der sehr großen Antitoxindosen, wie sie jetzt an unserem Epidemiekrankenhaus üblich sind, gaben Veranlassung zu einer Reihe weiterer Resorptionsuntersuchungen an Patienten des Krankenhauses. Das bei den Untersuchungen verwandte Diphtherieserum hatte eine Stärke von 1300 I.E. per ccm. Die intravenöse Injektion wurde am Arm vorgenommen, die Blutproben für die Antitoxinuntersuchung immer aus der entgegengesetzten Armvene entnommen. Es ergaben sich hierbei die folgenden Kurven (vgl. Kurve 15).

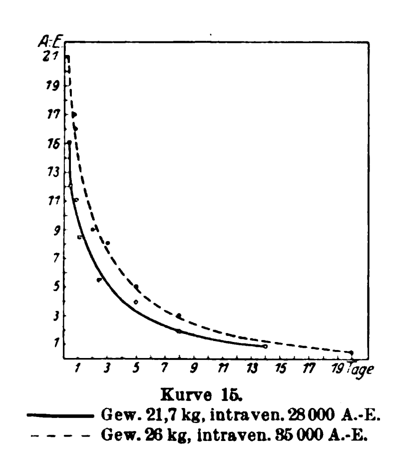


Kurve 14.
o – – – o subcutane Kurve.
●——● intramuskuläre Kurve.

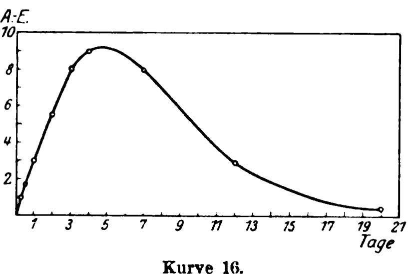
Knabe von 10 Jahren, Gewicht 26 kg, bekam 3500 A.E. intravenös. Die Antitoxinkonzentration stieg dabei gleich auf 21 A.E., dann fiel das Antitoxin in den folgenden Tagen gleichmäßig nach der früher von mir als charakteristisch festgestellten Kurve für passive Immunisierung. 21 Tage später waren nur noch 0,5 A.E. vorhanden.

Der andere Patient, dessen Kurve hier dargestellt ist, wog 21,700 g und bekam 28 000 A.E. in die Armvene. Die Antitoxinkonzentration stieg danach auf 15 A.E. per ccm, worauf ein gleichmäßiger Abfall eintrat.

Auch ein typisches Beispiel von *intramuskulärer* Injektion findet sich in der Kurve 16: 9 Jahre altes Mädchen, Gewicht 23,8 kg, bekommt eine intramuskuläre Injektion von 70 000 A.E. Eine Stunde später fand man im Blut bereits 1 A.E., worauf die Kurve gleichmäßig stieg mit einem



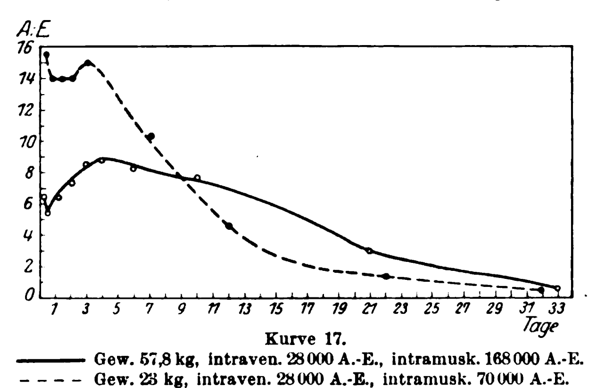
Kurve 15.
——— Gew. 21,7 kg, intraven. 28 000 A.-E.
- - - - Gew. 26 kg, intraven. 35 000 A.-E.



Kurve 16.
Gewicht 23,8 kg, intramuskuläre 70 000 A.-E.

Maximum von 9 A.E. am 3. Tag. Noch 20 Tage später enthielt das Blut eine Konzentration von 0,5 A.E.

In den bisher gezeigten Kurven waren die Ergebnisse nach *einer einzelnen* Injektion dargestellt. Bei schweren Fällen werden gewöhnlich mehrere Injektionen gemacht, und zwar auf verschiedene Weise. Ein Beispiel solcher kombinierter Injektionen findet sich auf folgendem Diagramm:

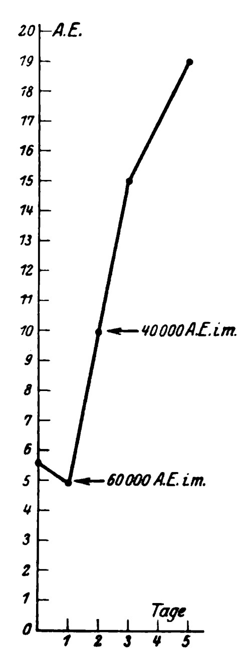


Kurve 17.
——— Gew. 57,8 kg, intraven. 28 000 A.-E., intramusk. 168 000 A.-E.
- - - - Gew. 23 kg, intraven. 28 000 A.-E., intramusk. 70 000 A.-E.

10 Jahre altes Mädchen, Gewicht 23 kg, bekam 28 000 A.E. intravenös und gleichzeitig 70 000 intramuskulär. Infolge der intravenösen Injektion stieg die Antitoxinkonzentration gleich auf 16 A.E per ccm

und fiel dann auf 14 A.E. 6 Stunden später beobachtete man das Resultat der intramuskulären Injektion. Die Antitoxinkonzentration blieb dann in den folgenden Tagen konstant, hatte sogar eher eine kleine Steigerung zu verzeichnen, um dann stetig zu sinken.

Die zweite Kurve in diesem Diagramm zeigt einen schweren Diphtheriefall bei einer erwachsenen Frau. Gewicht 57,8 kg. Injektion von 28 000 A.E. intravenös und 168 000 A.E. intramuskulär. Ganz erhebliche Dosen! Die beobachtete Antitoxinkonzentration war 6,5 A.E., also viel niedriger als bei obenstehendem Kind, dies in Übereinstimmung mit dem größeren Gewicht und entsprechenden Blutvolumen der Patientin, worauf ich später noch zurückkommen werde. Der Verlauf der Kurve ist im übrigen der vorigen ähnlich.



Kurve 18.
Pt. Gewicht 27,2 kg bekommt bei der Aufnahme
12 000 A.-E. intravenös
. 92 000 A.-E. intramusk.
am 1. Tage 60 000 A.-E. „
„ 2. „ 40 000 A.-E. „

In den meisten Fällen begnügt man sich nicht mit einer einzelnen Injektion. Bei einer Aufnahme ins Krankenhaus werden die Einspritzungen auch in den folgenden Tagen wiederholt. Es war deshalb wünschenswert, die Antitoxinkonzentration unter diesen Umständen zu studieren.

5 Jahre alter Knabe, Gewicht 27 kg, bekam unmittelbar nach Aufnahme ins Krankenhaus 8000 A.E. intravenös und gleichzeitig 52 000 A.E. intramuskulär. Am nächsten Tag hatte er 5 A.E., bekam darauf 60 000 A.E. intramuskulär und nochmals am darauf folgenden Tage 60 000 A.E. intramuskulär, im ganzen also 180 000 A.E. 65 Stunden nach Aufnahme hatte er 15 A.E. im Blut, die am 4. Tag auf 18 A.E. stiegen.

Die andere Kurve (gestrichelt) verhält sich ganz ähnlich.

Zum Schluß noch eine Bemerkung über den kleinsten untersuchten Patienten, ein kleines Mädchen von 3 Jahren, Gewicht 9 kg, das mit einer Diphtheria gravissima eingeliefert wurde. Es bekam sofort 28 000 A.E. intravenös und 56 000 A.E. intramuskulär, eine für ein so kleines Wesen recht beträchtliche Dosis. 18 Stunden später war seine Antitoxinkonzentration auch eine sehr hohe 24 A.E. Da das Kind aber dauernd sehr krank war, wurden die Injektionen wiederholt. Es bekam wieder 28 000 A.E. intravenös und 56 000 A.E. intramuskulär, worauf die Antitoxinkonzentration sogar bis auf 42 A.E. stieg. Es folgte eine

neue Dosis 42 000 A.E. Trotz der sehr hohen Antitoxinkonzentration ging es dem Kind nicht besser und es bekam deshalb nochmals 28 000 A.E. intramuskulär. Trotz im ganzen 238 000 A.E. und der sehr hohen Antitoxinkontraktion per ccm im Blut starb es an seiner Diphtherie.

Wenn wir versuchen, nach den durch die eben erwähnten Versuche gewonnenen Erfahrungen zu erläutern, welche Wirkung die Antitoxintherapie auf einen diphtherieinfizierten Körper hat, müssen wir zwischen *Immunisierung* und *tatsächlicher Heilung* unterscheiden.

Unter immunisierender Wirkung verstehen wir hier, daß von dem Augenblick an, in dem die Behandlung anfängt, jede weitere Absorption von Toxin in das Blut oder in den Geweben aufhört, und daß *das* Toxin, das bereits darin enthalten ist, seine Wirksamkeit verliert.

Die Hauptsache ist daher, so schnell wie möglich ein *Übermaß* von Antitoxin im Blut zu bringen. Um festzustellen, wieviel Antitoxin hierzu nötig ist, muß man zunächst wissen, wieviel Toxin schon im Blutkreislauf zirkuliert. Alle Versuche zeigen übereinstimmend, daß das Toxin, nachdem es ins Blut eingedrungen ist, schnell nicht mehr nachweisbar ist. Nur in einem schweren Krankheitsfall ist es denkbar, daß der Toxingehalt des Blutes im gegebenen Moment so hoch ist, daß man ihn genau bestimmen kann.

Um zu untersuchen, ob Toxin in schwer vergifteten Patienten nachweisbar war, wurde Serum von solchen Patienten in Mengen von 1 bis 5 ccm Meerschweinchen injiziert, aber nie wurde eine wirkliche Diphtherietoxinvergiftung auf diese Weise nachgewiesen.

Auf jeden Fall muß auf Grund der Resultate dieser Untersuchungen als feststehende Tatsache bedacht werden, daß selbst Blut von schwer erkrankten Patienten pro ccm Blut keine minimal tödliche Dosis für Meerschweinchen enthält. Da diese Feststellung für die folgende Überlegung genügt, so haben wir von der Cutanprobe und den durch sie möglicherweise erhältlichen Aufschlüssen abgesehen.

Nehmen wir der Einfachheit halber an, daß bei einem Erwachsenen, der 3000 ccm Serum hat, eine Toxineinheit per ccm tatsächlich vorhanden war, d. h. 3000 Toxin Einheiten. Wir wissen, daß diese in vitro von ungefähr 30 A.E. neutralisiert werden.

Indessen müssen wir mit einer Anzahl unbekannter Faktoren rechnen, z. B. mit der Frage, ob die Bindung zwischen Toxin und Antitoxin in der gleichen Weise im Blut vor sich geht wie in vitro. Mischen wir die beiden Komponenten im Reagensglas, so erscheint eine verhältnismäßig starke Konzentration, während sie im Blut stark verdünnt werden, wodurch die Schnelligkeit der Reaktion herabgesetzt wird. Ein großes Versuchsmaterial hat die Ansicht, die von *Arrhenius* und *Madsen* seinerzeit geäußert wurde, bestätigt, nämlich, daß Diphtherietoxin und Diphtherieantitoxin sich miteinander in ähnlicher Weise

verbinden wie 2 Substanzen, die schwache Affinität für einander besitzen, und daß die Verbindung in ihrem Anfangsstadium wieder gespalten werden kann.

Ich will hier auf diese so sehr komplizierten Verhältnisse nicht weiter eingehen, nur daran erinnern, daß die langsame Bindung zwischen Toxin und Antitoxin später durch die Versuche *Morgenroths* und seiner Mitarbeiter in sehr überzeugender Weise demonstriert worden ist.

Wenn wir uns daran erinnern, daß das Diphtherietoxin eine starke spezifische Affinität zu den Geweben hat, welch letztere somit als Konkurrenten des Antitoxins wirken, und daß das Toxin dauernd trachtet, vom Blutstrom in die Gewebe einzudringen, so ergibt sich daraus, daß es nötig ist, ein Übermaß von Antitoxin im Blut zu erzeugen.

Ein derartiges Übermaß von Antikörpern kann jedoch mit den kleinen Dosen von Antitoxin erreicht werden, die in den frühesten Zeiten der Serumtherapie angewandt wurden und die auch heute noch an vielen Stellen gebräuchlich sind. Durch intravenöse Injektion von 80—100 A.E. per kg Körpergewicht — d. i. z. B. 4000 A.E. für einen Menschen von 40 kg — kann ein Gehalt von 1 A.E. auf 1 ccm Serum erreicht werden, was eine weit höhere Antitoxinkonzentration darstellt als zur Neutralisierung selbst des größten annehmbaren im Blutserum zirkulierenden Toxingehaltes notwendig ist.

Es ist Tatsache, daß die ersten erfolgreichen Resultate in der Serumtherapie durch Applikation von verhältnismäßig kleinen Dosen erreicht wurden. Die Verbesserung der Resultate, die ich früher erwähnte, fingen erst an, als eine starke Erhöhung der Serumdosen versucht wurde — intravenös und intramuskulär. Es scheint, daß wir hier einem tatsächlichen Heilungsprozeß begegnen, einer Neutralisation von Toxin, das schon im Organismus gebunden war.

Die große Menge hierzu nötigen Antitoxins stimmt gut mit dem überein, was uns unsere experimentellen Studien über die Heilungskraft des Antitoxins gelehrt haben.

Ich darf hier ganz kurz an meine alten Arbeiten über Heilungsversuche im Reagensglas von tetanolysinvergifteten roten Blutkörperchen durch Antilysin erinnern und an die im Institut von *Noguchi* angestellten sehr klaren Versuche über Heilung von mit Schlangengift vergifteten Tieren mit spezifischem Serum.

Besonders wichtig sind ja die klassischen Diphtherieheilungsversuche von *Dönitz* und alle, die sich später mit dieser Frage beschäftigt haben (*Baecher*, *Kolle* und seine Mitarbeiter), sind einstimmig der Ansicht, daß die zur Heilwirkung nötige Menge Antitoxin im Verhältnis zu der nach der Vergiftung bereits verflossenen Zeit steht.

Es ist daher kein Wunder, daß die Kliniker zur Heilung ihrer Patienten derartig große Mengen Serum gebrauchen. Erfolgreich haben

sie die Dosen von 4000, 8000 usw. bis hinauf zu 200000 A.E. angewandt.

Erstaunlich ist das Mißverhältnis zwischen den angeblich guten Resultaten bei Anwendung der kleinen Dosen in der ersten Zeit der Serumtherapie, die nach heutiger Ansicht gegenüber den jetzt angewandten sehr gering sind. *Ehrlich* betrachtete seinerzeit 1500 A.E. als genügend heilkräftige Dosis, selbst bei subcutaner Injektion. Diese Nichtübereinstimmung ist offenbar dem Umstand zuzuschreiben, daß das, was in jenen Tagen erreicht wurde, tatsächlich nur eine *Immunisierung* und *keine Heilwirkung* war, wie wir sie hier verstehen. Aus den früheren Statistiken ist ersichtlich, daß selbst die günstigste keinen so niedrigen Prozentsatz an Todesfällen zeigt wie diejenige, die wir jetzt hier an unserem Blegdamshospital bekamen. Es scheint, als ob die Serumbehandlung um so energischer sein und die Dosis in geometrischer Progression verstärkt werden muß, je mehr wir die Todesfälle vermindern wollen.

Die Furcht, große Dosen zu geben, die besonders bei intravenöser Injektion bestand, hat sich im Blegdamshospital jetzt vollkommen verloren. Die bei uns jetzt vorherrschende Meinung ist die, daß große Serumdosen nicht mehr Serumerkrankungen hervorrufen, als es kleine tun; die Gefahr hierfür bleibt bei kleinen und großen Dosen die gleiche. Anaphylaktische Schocks treten kaum in Erscheinung, und die niedrige Todeszahl spricht für die relative Harmlosigkeit großer Dosen. Es kann allerdings nicht geleugnet werden, daß die Behandlung mit diesen eine sehr teure ist, und daß eine relativ kleine Anzahl geretteter Patienten einen großen Geldaufwand erfordert hat.

Eine wichtige Frage für die Beurteilung, wieviel Antitoxin gegeben werden muß, ist die, welche Antitoxinkonzentration nach einer gegebenen Antitoxinmenge im Blut erreicht wird. Besonders klar liegen ja hier die Verhältnisse nach intravenöser Injektion, und wir haben versucht, sie auf Grund unseres Materials vom Blegdamshospital näher zu studieren. Eine Zusammenstellung findet sich in umstehender Tabelle IV.

In der 1. Kolonne ist das Geschlecht der Patienten aufgezeichnet, in der 2. ihr Alter von 2—37 Jahren. Die Zahlen in der 3. Kolonne zeigen das Gewicht der Patienten hinsichtlich dessen die Versuche geordnet sind. Die 4. Kolonne gibt die injizierte Antitoxinmenge in Antitoxineinheiten an, die 5. die Zahl der Antitoxineinheiten per kg Körpergewicht. In der 7. Kolonne ist die Antitoxinkonzentration festgestellt, wie man sie in einer ungefähr 5 Minuten nach der Antitoxininjektion entnommenen Blutprobe fand. Wenn diese Injektion in den rechten Arm gegeben wurde, so wurde die Blutprobe aus dem linken entnommen und umgekehrt, um sicher zu gehen, daß keine etwaige Anhäufung von

Tabelle IV.

Verhältnis zwischen intravenös injizierten Antitoxineinheiten und der danach im Blut festgestellten Antitoxinkomzentration.

Geschlecht	Alter	Gewicht in Gramm	Injizierte Antitoxineinheiten	Injizierte Antitoxineinheiten per Kilo	Berechnung der Serummenge	Beobachtete A. E.	Berechnete A. E.	%	Um 1 A. E. per Kubikzent. zu erhalt., sind per Kilo Körpergew. untenstehende Meng. A. E. erforderl.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
M	17	63 000	20 000	317	2520	4,5	7,9	57	70,5
F	32	57 000	27 500	476	2668	6,5	10,3	63	73,2
F	37	50 000	27 500	550	2307	7,0	11,9	59	78,6
F	10	27 500	10 000		1184	6,5	8,4		
M	10	26 000	34 375	1322	1120	21,0	30,7	68	63,0
M	6	24 300	20 000	823	1047	15,0	19,1	79	54,9
M	10	23 200	27 500	1181	1000	15,0	27,5	55	78,5
F	10	23 000	27 500	1196	989	15,5	27,8	56	77,2
M	7	21 700	27 500	1267	935	15,5	29,4	53	81,7
M	9	20 485	20 000	975	883	15,0	24,3	62	65,0
F	6	20 000	4 000	200	862	2,5	4,65	54	80,0
M	2	11 530	8 000	694	496	9,0	16,1	56	77,1
						Durchschnitt =		60	72,7

Antitoxin auf der Injektionsseite die Antitoxinbestimmung beeinflussen konnte. Kolonne 8 zeigt die Antitoxinkonzentration per ccm Serum, die man als vorhanden annehmen könnte, wenn das injizierte Antitoxin sich einfach mit dem Patientenserum verdünnte. Die Basis für diese Berechnung war eine Blutmenge von $^1/_{13}$ des Körpergewichts. Dann wurde die Serummenge nach *Gram* bestimmt. Der Prozentsatz an Serum beträgt bei Frauen 60%, bei Männern 52% und bei Kindern 56%. Wenn man nun Kolonne 7 und 8 miteinander vergleicht, so sieht man, daß man eine beträchtlich kleinere Menge von Antitoxin konstant im Blut findet, wie man hinsichtlich der oben erwähnten Berechnung annehmen müßte. Dieses ist in Kolonne 9 erklärt, welche zeigt, ein wie großer Prozentsatz des theoretisch berechneten Antitoxingehaltes tatsächlich gefunden wurde. Die Kolonne zeigt, daß dieser Prozentsatz zwischen 79 und 53% variiert. Im großen und ganzen stimmen alle Werte dieser Kolonne ziemlich überein, sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern. Die Durchschnittszahl ist ca. 60%. Dieses zeigt, daß ungefähr 40% des injizierten Antitoxins sofort nach der Injektion aus dem Blut verschwindet.

Aus der obenstehenden Zusammenstellung (Kolonne 10) geht also hervor, daß man bei intravenöser Injektion durchschnittlich bei Menschen mit ca. 73 I.E. per kg eine Antitoxinkonzentration im Blute von 1 A.E. per ccm erreicht. Wenn man also 100 A.E. per kg verwendet, so ist man auf alle Fälle sicher, diese Antitoxinkonzentration zu erreichen.

Bei subcutaner und intramuskulärer Applikation muß man in der Regel mit höheren Zahlen rechnen.

Die Verhältnisse sind hier komplizierter, da eine große *Zahl von Antikörpern* zerfallen, bevor der Maximalpunkt der Kurve am 2. oder 3. Tag erreicht ist. In den früher erwähnten Versuchen von *Henderson Smith* wurde etwas mehr als 1 A.E. per ccm Blut erreicht, bei Injektion von 125 A.E. per kg Körpergewicht eines gesunden Erwachsenen.

Bei einem Patienten, der das Serum intramuskulär bekam (Kurve 16), wurden ca. 2900 A.E. pro kg Körpergewicht gegeben, und man erhielt 9 A.E. pro ccm Blut, was ungefähr 325 A.E. zur Produktion von 1 A.E. pro ccm entsprechen würde. Bei 3 Patienten, die 100, 200 und 300 A.E. per kg intramuskulär erhielten, wurde eine Antitoxinkonzentration von 0,5, 0,7 und 1,1 per ccm Serum beobachtet.

Welche Bedeutung haben diese Untersuchungen für uns in bezug auf die praktische Serumbehandlung?

Wenn wir den Zustand eines Patienten so beurteilen, daß er keine Heilung sensu strictori erfordert, sondern, daß es genügt, ein geringes Übermaß von Antikörpern in seinem Blut zu erzeugen, so werden 100—300 A.E. per kg Körpergewicht ausreichen, um ein solches Übermaß zu produzieren und es 5—6 Tage zu erhalten. Dieses würde einer Durchschnittsdosis von 5000 A.E. bei einem Kind von 25 kg entsprechen.

Wenn es sich jedoch um einen schwer erkrankten Patienten handelt, bei dem man annimmt, daß eine ansehnliche Menge Toxins schon im Organismus gebunden ist und eine tatsächliche Heilung notwendig macht, so ist es nötig, eine hohe Dosis zu injizieren. Hieraus ergibt sich, daß es wesentlich ist, in solchen Fällen sofort, wenn man den Patienten zur Behandlung bekommt, durch möglichst große Dosen intravenös, höchste Antitoxinkonzentration zu bewirken. Nur durch eine derartig hohe Antitoxinkonzentration kann man hoffen, eine Neutralisation lose verankerten Toxins zu erreichen, und was in dieser Beziehung erreicht werden kann, wird mutmaßlich in den ersten Stunden der Behandlung erreicht. Dies ist zur Genüge bei allen Heilungsversuchen festgestellt. Es ist daher die rationellste Methode, alles Antitoxin, das man überhaupt geben will, im Laufe des 1. Tages zu applizieren. In der folgenden Zeit wird ein kleines Übermaß von Antitoxin genügen, das Toxin, das noch im Laufe der Zeit dazu kommt, zu neutralisieren. Es scheint daher unrationell zu sein, die Injektionen in den folgenden Tagen fortzusetzen, wenn sofort eine wirklich hohe Dosis Antitoxin gegeben wurde, 100 bis 200 000 A.E. bei kombinierter intravenöser und intramuskulärer Applikation. Hierdurch wird bereits ein sehr beträchtliches und mehr als ausreichendes Übermaß an Antikörpern erzeugt sein, wie durch die erwähnten Experimente gezeigt wurde.

Es ist schwer zu sagen, was zu erreichen wäre, wenn man erst nach und nach die Antitoxinkonzentration höher und höher schrauben würde.

Ein sprechendes Beispiel der Zwecklosigkeit eines solchen Verfahrens ist der oben erwähnte Krankheitsfall, wo durch fortgesetzte intravenöse und intramuskuläre Injektion bei einem Diphtheriepatienten die enorm hohe Antitoxinkonzentration von 42 A.E. und vielleicht noch mehr erreicht wurde und der Patient trotzdem starb.

In diesen Betrachtungen habe ich nur die rein antitoxische Wirkung des Serums berücksichtigt, und ich muß mir Zurückhaltung auferlegen bezüglich anderer Körper, die möglicherweise im Serum vorhanden sind und die vielleicht bei fortgesetzter Injektion doch irgendeine Wirkung haben könnten. Ich hoffe, daß die günstigen Resultate mit großen Serumdosen, die ich hier gezeigt habe, dazu beitragen werden, eine solche Behandlung weiter zu fördern. Sie mögen auch dazu ermuntern, eine intensive Serumbehandlung auch in den Anfangsstadien anderer Krankheiten zu versuchen.

(Aus dem Institut „Robert Koch“.)

Über die verschiedene Empfänglichkeit junger und erwachsener Individuen für Infektionen und ihre Ursachen.

Von

F. Neufeld.

Es ist eine sehr auffällige Tatsache, daß sich Kinder und Erwachsene den verschiedenen Infektionskrankheiten gegenüber ganz verschieden verhalten. So wissen wir, daß an epidemischer Genickstarre und Poliomyelitis Kinder in viel höherem Prozentsatz und durchschnittlich schwerer erkranken als Erwachsene, die dafür ihrerseits eine große Zahl von Keimträgern stellen. Ähnlich verhält es sich bei Diphtherie, wenn auch hier der Gegensatz nicht ganz so stark ist. Allgemein anerkannt ist auch, daß kleine Kinder, besonders Säuglinge, der Tuberkulose gegenüber eine viel geringere Widerstandskraft zeigen; hat man doch bis vor nicht allzu langer Zeit eine Tuberkuloseinfektion bei Säuglingen für beinahe ausnahmslos tötlich gehalten. Außerordentlich gering ist ferner die Widerstandsfähigkeit der kleinen Kinder gegen die häufigsten Katarrherreger, die Strepto- und Pneumokokken; diese fordern unter ihnen vielleicht die größten Todesopfer, sei es, daß sie als primäre Krankheitserreger oder als Komplikationen bei Masern, Scharlach oder anderen Infektionen auftreten. Demgegenüber ist es eine bekannte Tatsache, daß z. B. Erysipele bei alten Leuten auffallend leicht zu verlaufen pflegen.

Man könnte nun denken, es handele sich dabei um eine allgemeine geringere Widerstandsfähigkeit des kindlichen Organismus. Das ist aber zweifellos nicht der Fall, denn bei einer Reihe anderer Infektionskrankheiten sehen wir genau das Gegenteil. So geht aus Beobachtungen von *Martini*[1]) u. a. hervor, daß das Fleckfieber bei Kindern eine recht harmlose Krankheit ist mit weniger als 1% Mortalität, während nach *Murchison* Erwachsene schon zwischen 25 und 30 Jahren etwa 15%, vom 50. Lebensjahre an über 50% Mortalität zeigen. Auch der Typhus verläuft, wie neuere Beobachtungen gezeigt haben, bei Kindern durchschnittlich erheblich leichter als bei Erwachsenen. *Fornet*[2]) gibt auf

[1]) Dtsch. med. Wochenschr. 1918, 156 u. 1300.

[2]) Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt **41**. 461 ff. Vgl. auch die entsprechenden Angaben bei *Wodtke* (dieses Heft S. 305.)

Grund der Erfahrungen bei der organisierten Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches die Sterblichkeit bei Kindern bis zu 15 Jahren auf 6% gegenüber 15% bei Erwachsenen an, und man darf vielleicht annehmen, daß die Zahlen für Kinder noch günstiger sein würden, wenn alle leichten Typhusfälle als solche erkannt würden. Ebenso scheint auch gegenüber manchen protozoischen Blutinfektionen der jugendliche Organismus resistenter zu sein, jedenfalls wissen wir es von dem Texasfieber der Rinder, daß die Einspritzung von pirosomenhaltigem Blut bei Tieren in den ersten Lebenswochen viel leichtere Erscheinungen zur Folge hat als bei erwachsenen Tieren. Vielfach wird berichtet, daß Masern und Scharlach, wenn sie ausnahmsweise bei Erwachsenen auftreten, verhältnismäßig schwer verlaufen und man darf vielleicht vermuten, daß dieser Unterschied, also zuungunsten der Erwachsenen, nur deshalb nicht noch viel stärker hervortritt, weil bei den Kindern die schon erwähnten Komplikationen durch Strepto- und Pneumokokken bei diesen beiden Krankheiten, insbesondere bei den Masern, eine so verhängnisvolle Rolle spielen. Auch bei den Pocken spielt die Sekundärinfektion mit Streptokokken bekanntlich eine wichtige Rolle; trotzdem ist es auch hier deutlich, daß mindestens vom 15. Lebensjahr an mit zunehmendem Alter die Prognose immer schlechter wird [wobei man natürlich nur die Ungeimpften berücksichtigen darf, vgl. die Arbeit von *Wolffberg*[1])].

Wenn wir uns die Frage vorlegen, wie diese auffälligen Unterschiede zu erklären sind, so vermute ich, daß die größere Widerstandsfähigkeit der Kinder gegen viele Infektionen darauf beruht, daß der kindliche Organismus bei seinem schnelleren Stoffwechsel und seiner größeren Reaktionsfähigkeit auf alle Reize auch imstande ist, Antistoffe schneller und stärker zu erzeugen als der Organismus der Erwachsenen. Wenn sich diese Annahme bei weiterer Prüfung als richtig erweisen sollte, so würde also der günstigere Verlauf von Infektionskrankheiten beim jugendlichen Organismus gegenüber den späteren Lebensaltern um so ausgesprochener sein, je mehr bei der Überwindung der betreffenden Infektion spezifische Antikörper ausschlaggebend sind.

Nun ist es aber gewiß, daß diese nicht etwa bei allen Infektionen die gleiche Rolle spielen, sondern daß der Körper bei der Abwehr mancher Erreger überwiegend oder ausschließlich auf seine natürlichen Schutzkräfte angewiesen ist, die übrigens, wie nebenher bemerkt sei, ohne Zweifel in gewissem Maße stets, also auch *neben* den spezifischen Abwehrkräften in Wirksamkeit treten. Es scheint nun, wie im folgenden dargelegt werden soll, daß die natürlichen Schutzkräfte in einer bestimmten Richtung beim Kinde nicht so ausgebildet sind wie beim Erwachsenen.

---

[1]) *Wolffberg*, Über den Einfluß des Lebensalters auf die Prognose der Blattern. Erg.-Heft zum Zentralbl. f. allg. Gesundheitspflege **1**, H. 1. 1883.

Zunächst muß man sich in jedem Einzelfall allerdings vergewissern, daß die größere Widerstandsfähigkeit der Erwachsenen in der Tat auf einer natürlichen Resistenz und nicht etwa auf erworbener (partieller) Immunität beruht.

In manchen Fällen, besonders bei Tuberkulose spielt zweifellos eine erworbene Immunität der (bekanntlich so häufig latent infizierten) Erwachsenen eine wichtige Rolle, und auch bei Diphtherie ist das im gewissen Umfange der Fall. Neuere Forschungen lassen es als möglich erscheinen, daß auch die relative Widerstandsfähigkeit, welche die Erwachsenen gegen Pneumokokkeninfektionen zeigen, zum Teil als eine erworbene aufzufassen ist. Beobachtungen, die wohl zuerst von *Kjer*[1]) in Kopenhagen, dann von verschiedenen Autoren während des Weltkrieges in Amerika gemacht wurden, haben nämlich ergeben, daß z. B. Rekruten, die vom Lande stammten, gegen Pneumokokkeninfektionen erheblich weniger widerstandsfähig waren als die aus den Großstädten; ebenso erkrankten nach *Wright*, *Gorgas* und *Lister* in den südafrikanischen Minen die frisch als Arbeiter angeworbenen Neger viel häufiger an Pneumonien wie diejenigen, die bereits längere Zeit in den Minen tätig waren. Diese Beobachtungen werden so gedeutet, daß die Schichten der Bevölkerung, die dauernd mit vielen Menschen in enge Berührung kommen, allmählich durch Austausch ihrer Schleimhautbewohner eine gewisse Immunität gegen die in Rede stehenden Kokken erwerben.

Eine solche erworbene Immunität kommt aber nur für bestimmte Fälle in Betracht. Es ist von vornherein nicht anzunehmen, daß die stärkere Empfänglichkeit der Kinder etwa ausschließlich auf dem Mangel einer solchen erworbenen Immunität beruhen sollte; dafür sind schon die Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen im Vergleich mit den erwähnten Unterschieden zwischen Erwachsenen verschiedener Herkunft viel zu regelmäßig und zum Teil auch zu groß. Außerdem zeigt sich z. B. bei der Tuberkulose, daß bereits ältere Kinder, die zweifellos zum erstenmal mit Tuberkulose in Berührung kommen, viel widerstandsfähiger als Säuglinge sind. Schließlich sind manche der hier in Betracht kommenden Infektionen, wie die Poliomyelitis, so wenig verbreitet, daß hier eine erworbene Immunität als Regel wohl kaum in Frage kommen kann. Es handelt sich also in der Hauptsache tatsächlich um eine besondere natürliche Empfänglichkeit der Kinder oder, anders ausgedrückt, um eine erhöhte natürliche, nicht erworbene, Widerstandsfähigkeit der Erwachsenen gegenüber den Krankheitserregern dieser Gruppe. Worauf beruht sie?

Ich glaube, daß ein Gedanke, den *Behring*[2]) ausgesprochen hat, uns einen Weg zur Erklärung zeigt. *Behring* hat nämlich auf die erhöhte

[1]) Zit. nach *Sörensen*, Ber. a. d. Statens Serum Institut, Kopenhagen **14**. 1923.
[2]) Beitr. z. exp. Therapie 1904, Heft 8.

Durchlässigkeit der kindlichen Schleimhaut sowohl für Eiweißstoffe als auch für Mikroorganismen hingewiesen und bekanntlich im besonderen die Annahme verteidigt, daß die Tuberkelbacillen bei Kindern im Gegensatz zu Erwachsenen von den Verdauungswegen aus leicht eindringen. Er hat diese Annahme durch Tierexperimente zu stützen versucht und dabei Versuche mitgeteilt, wonach Milzbrandbacillen bei neugeborenen Meerschweinchen im Gegensatz zu größeren Tieren nach Verfütterung in die Blutbahn eindringen. Diese Anschauungen *Behrings* haben sich allerdings nicht allgemeine Anerkennung errungen, sondern vielfachen Widerspruch erfahren. Eine anatomische Grundlage für die abnorme Durchlässigkeit der kindlichen Schleimhaut war höchstens für die Magenschleimhaut gegeben, die gewiß bei der Fütterungsinfektion eine viel geringere Rolle spielt wie die Schleimhaut des Rachens und des Darmes; auch hier sind aber die anatomischen Befunde *Disses*, auf die *Behring* sich stützte, nach *Uffenheimer*[1]) als widerlegt anzusehen, indem auch beim Neugeborenen die Epithelien des Magens eine vollkommen schließende lückenlose Schleimschicht bilden. Derselbe Autor hat auch, meines Wissens als einziger, die Fütterungsversuche an jungen Meerschweinchen mit Milzbrandbacillen wiederholt, aber mit völlig negativem Ergebnis; er konnte kein Tier mit sporenfreier Kultur infizieren. Bei den Milzbrandversuchen *Behrings* ist ferner zu beachten, daß dabei enorme Dosen (bis zu 50 Ösen Kultur) neugeborenen Meerschweinchen beigebracht wurden, worauf dann zum Teil ein Durchwachsen der Magenwand beobachtet wurde. Diese Versuchsbedingungen sind doch so unnatürlich, daß selbst wenn die Resultate sich bestätigen würden, kaum allgemeine Schlüsse daraus gezogen werden könnten.

Was die Tuberkulose betrifft, so kam *Uffenheimer* nach seinen eigenen Versuchen an Meerschweinchen zu dem Ergebnis, daß der Tuberkelbacillus ebensogut durch die Schleimhäute der alten wie der jungen Tiere hindurchgeht; „es handelt sich lediglich, dem verschiedenen Alter und der Schwere der Tiere entsprechend, um Unterschiede in der Größe der zur Infektion erforderlichen Dosen“. Jetzt wissen wir aus den neuen Versuchen von *Bruno Lange*, daß auch bei erwachsenen Meerschweinchen die Fütterungsinfektion mit sehr viel kleineren Dosen gelingt, als man bis dahin angenommen hatte.

Dennoch glaube ich, daß der Grundgedanke *Behrings* richtig ist, daß er allerdings einer wesentlichen Modifikation bedarf. Das gilt vor allem für die ihm zugrunde liegende Vorstellung, als seien die Schleimhäute im allgemeinen undurchlässig für Bakterien. Ich[2]) habe vor kurzem im Gegensatz zu der allgemeinen Annahme die Anschauung vertreten, daß alle Mikroorganismen befähigt sind, durch die Rachen-

[1]) Arch. f. Hyg. **55**, 129.
[2]) Dtsch. med. Wochenschr. 1924, S. 1.

und Darmschleimhaut und ebenso auch durch die Schleimhaut der Atmungswege sowie durch die Haut hindurch in den Körper einzudringen, und zwar alle in gleicher Weise, daß also banale Saprophyten genau in demselben Ausmaße eindringen wie die wenigen hochinfektiösen Keime, die an die betreffende Eingangspforte elektiv angepaßt sind, also wie Recurrensspirochäten durch die unversehrte Haut, Typhusbacillen durch die normale Schleimhaut der Verdauungswege, Tuberkelbacillen durch die Alveolarschleimhaut — nur daß sie zum Unterschied von diesen dauernd abgetötet werden. Bei den banalen Keimen mag die Abtötung durch dieselben Kräfte erfolgen, denen diese Saprophyten erliegen, wenn man sie auf anderem Wege, z. B. subcutan oder intraperitoneal in den Organismus einbringt. Wenn wir aber sehen, daß selbst von solchen Bakterienarten, die bei subcutaner Einverleibung sich als höchst virulent erweisen, bei Einführung per os nur sehr wenige befähigt sind, eine Infektion hervorzurufen, so ist meiner Ansicht nach der Grund dafür darin zu suchen, daß die meisten Krankheitserreger auf dem Wege durch die Schleimhaut und die anschließenden Lymphbahnen eine Umwandlung im Sinne einer Virulenzabschwächung erleiden, die dann häufig schnell bis zur vollständigen Abtötung weiter fortschreitet.

Daß eine solche Umwandlung tatsächlich stattfindet, beweisen Beobachtungen an Strepto- und Pneumokokken, am deutlichsten aber wohl die Befunde von *Killian*[1]) bei Diphtherie; hier fanden sich schon wenige Stunden nach Fütterung mit hochvirulenten Bacillen die Erreger mehrfach in völlig verändertem avirulenten Zustande in den Hals- oder Mesenterialdrüsen wieder, sie waren vielfach so degeneriert, daß sie auf künstlichen Nährböden nicht dauernd fortgezüchtet werden konnten. Schon *Bernhardt* und *Paneth*[2]) haben angenommen, daß die Fähigkeit des Organismus, eingedrungene Diphtheriebacillen in diphtheroide, atoxische Bacillen umzuwandeln, ein wichtiges Abwehrmittel des Körpers gegen diese Krankheit darstellt, und sie haben ebenso wie *Gräf*[3]) Anhaltspunkte dafür beigebracht, daß diejenigen Individuen, bei denen diese Fähigkeit des Organismus schwach ausgebildet ist, vorzugsweise der Infektion erliegen. Im Gegenzatz zu den genannten Erregern unterliegen z. B. die Mäusetyphusbacillen den schädigenden Einflüssen der Rachen- und Darmschleimhaut nur in recht geringem Maß, ebenso sind sie gut befähigt zur Infektion durch Inhalation, während diese Fähigkeit z. B. den Milzbrandbacillen fast vollkommen fehlt, die dafür verhältnismäßig leicht durch die Haut einzudringen

[1]) Zeitschr. f. Hyg. **102**, 262.
[2]) Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. **57**, Beiheft, S. 83.
[3]) Ebenda S. 78.

vermögen. Die elektive Anpassung der Erreger an bestimmte Eintrittspforten spricht gegen die öfter geäußerte Annahme, daß sie sich durch ihre besondere Giftigkeit einen Weg in das Innere des Körpers bahnen, und ebensowenig dürfen wir den Grund, weshalb der Körper einen bestimmten Erreger durch eine der natürlichen Eingangspforten verhältnismäßig leicht, durch eine andere nur sehr schwer eindringen läßt, in groben mechanischen Verschiedenheiten der betreffenden Gewebe suchen, sondern in feinen funktionellen Differenzen der Haut und der Schleimhäute bzw. der lymphatischen Wege, die von ihnen ausgehen.

Es liegt nun nahe, diese Anschauung auf die hier vorliegende Frage anzuwenden und anzunehmen, daß der jugendliche Organismus diese Fähigkeit, auf den natürlichen Wegen eindringende Krankheitserreger umzuwandeln, nicht im gleichen Grade besitzt wie der erwachsene.

Als weitere Konsequenz dieser Vorstellung scheint mir auf Grund der neuen Anschauungen über das Wesen der Skrofulose und der exsudativen Diathese die Annahme nahezuliegen, daß bei diesen Krankheitszuständen die ohnehin im Vergleich mit dem Erwachsenen geringe Fähigkeit des kindlichen Organismus, die dauernd eindringenden Keime in der angedeuteten Weise unschädlich zu machen, krankhaft noch weiterhin herabgesetzt ist. Ein großer Teil der entzündlichen Erscheinungen bei diesen Krankheitsbildern ist durch das Eindringen von Mikroorganismen bedingt, die auf jeder Haut und Schleimhaut anzutreffen sind, vor allem von Strepto- und Staphylokokken. Nun hat *Killian* diese beiden Arten häufig in den Hals- und Mesenterialdrüsen von Mäusen und Meerschweinchen gefunden, und es unterliegt keinem Zweifel, daß sie durch die Schleimhaut hindurch dorthin eingewandert sind. Offenbar dringen also in der Tat normalerweise dauernd Keime von den Schleimhäuten aus ein und werden dauernd in den Lymphbahnen unschädlich gemacht. Wenn dabei nach *Killian* auch in den *Mesenterial*drüsen überwiegend Staphylokokken, nicht etwa Colibacillen oder andere Vertreter der häufigsten Darmbewohner gefunden werden, so liegt das gewiß nicht daran, daß diese nicht ebenfalls eindringen, sondern nur daran, daß die Staphylokokken als die resistentesten Keime meist allein übrigbleiben. Ich glaube also, daß bei skrofulösen Kindern die dauernd in die Lymphgänge einwandernden Keime nicht in dem Grade beeinflußt und unschädlich gemacht werden wie in einem gesunden Organismus und daß sie daher bei ihnen die bekannten Entzündungserscheinungen hervorrufen.

Ich will diesen Gedanken an dieser Stelle nicht weiter ausführen, sondern zunächst versuchen, die oben ausgesprochene Annahme näher zu begründen, daß in einem normalen jugendlichen Organismus die Fähigkeit, durch die Schleimhaut eindringende Krankheitserreger

umzuwandeln und unschädlich zu machen, noch nicht im gleichen Maße entwickelt ist wie im Organismus des Erwachsenen und daß hierauf die höhere Empfänglichkeit der Kinder gegen eine Anzahl von Infektionserregern beruht. Ich habe mir die Aufgabe gestellt, für diese Annahme experimentelle Beweise zu erbringen und mich zunächst bemüht, ein Beispiel zu finden, in dem dieser Gegensatz zwischen jugendlichen und erwachsenen Individuen möglichst scharf ausgeprägt ist. Denn von vornherein ist wohl anzunehmen, daß es nicht ganz leicht sein wird, solche Unterschiede, wie wir sie zum Beispiel zwischen Kindern und Erwachsenen gegenüber der Tuberkuloseinfektion annehmen, im Experiment deutlich zu machen.

Bei genügend großen Versuchsreihen und genauer Beobachtung lassen sich natürlich auch im Experiment feinere Unterschiede dieser Art erkennen. Als Beispiel dafür möchte ich Versuche von *Amoss*[1]) über Mäusetyphus anführen, die besonders auch deswegen von Interesse sind, weil sie zeigen, daß Unterschiede zwischen jugendlichen und erwachsenen Individuen unter Umständen nur dann zutage treten, wenn man zur Infektion Kulturen benutzt, die nicht ganz hochvirulent sind. *Amoss* prüfte zunächst seinen Mäusetyphusstamm durch intraperitoneale Einspritzung von je $^1/_{3000}$ Öse an 99 Mäusen von 10—21 g Gewicht; sämtliche Tiere starben, die Hälfte davon innerhalb von 3 Tagen, die anderen bis zu 6 Tagen nach der Infektion, ohne daß sich zwischen großen und kleinen Tieren ein deutlicher Unterschied zeigte. Nun wiederholte *Amoss* denselben Versuch mit mehreren abgeschwächten Varietäten desselben Stammes. Jetzt blieben von 120 Mäusen 2 am Leben, und die übrigen starben weit langsamer als im vorigen Versuch, die Todesfälle zogen sich bis zum 24. Tage hin. Gleichzeitig aber machte sich ein deutlicher Einfluß des Alters der Versuchstiere geltend; die schwereren Mäuse erwiesen sich als erheblich resistenter, so daß — im Gegensatz zum ersten Versuch mit dem virulenten Originalstamm — die Krankheitsdauer geradezu parallel dem Gewicht der Tiere zunahm.

Dieser Versuch bezieht sich auf parenterale Infektion. Es ist aber anzunehmen, daß auch bei Infektionen auf dem natürlichen Wege der Fütterung oder der Einatmung oftmals die höhere Empfänglichkeit der jugendlichen Individuen nur gegenüber solchen Erregern deutlich hervortreten wird, die nicht allzu virulent sind, weil eben ein höchst virulenter Mikroorganismus auch die Widerstandskräfte des erwachsenen Organismus zu überwinden vermag. In dem angeführten Versuch machen sich ja diese Widerstandskräfte auch den abgeschwächten Kulturen gegenüber nur durch ein Hinausschieben des Todes bemerkbar. Es ist leicht ersichtlich, wie schwierig es sein kann, solche feineren Unter-

[1]) Journ. of exp. med. **36**, 25. 1922. Vgl. speziell S. 39.

schiede, die dennoch epidemiologisch eine große Rolle spielen können, experimentell zu erfassen.

Es ist daher nicht überraschend, daß einige Fütterungsversuche mit Diphtheriebacillen, die Dr. *Killian* auf meine Veranlassung an jungen Mäusen und Meerschweinchen ausführte, zunächst kein deutliches Resultat in dem gewünschten Sinne ergaben, d. h. bei jungen Tieren wurde wie bei den Erwachsenen in den Drüsen in der Regel nur spärliche und degenerierte Diphtheriebacillen gefunden. Dieses Ergebnis ist wahrscheinlich einfach dadurch bedingt, daß die Unterschiede zwischen erwachsenem und jugendlichem Organismus in diesem Falle nicht stark genug sind, um sich ohne weiteres in jedem Versuch bemerkbar zu machen. Finden wir doch auch bei der Sektion von Diphtheriekindern im Blut und in inneren Organen (sowie während der Krankheit im Urin, vgl. die bei *Bernhardt* und *Paneth* und bei *Gräf* zitierten Befunde) in der Regel keine oder nur spärliche, und zwar degenerierte und atoxische Diphtheriebacillen, woraus also hervorgeht, daß auch der kindliche Organismus bereits in ziemlich hohem Maße das Vermögen besitzen muß, die eingedrungenen Bacillen unschädlich zu machen. Andererseits zeigt die Beobachtung von *Sobernheim* und *Nagel*[1]) über eine Masseninfektion mit Diphtherie durch infizierte Nahrungsmittel bei Soldaten, daß gegenüber einer massiven Infektion auch die Widerstandskraft der Erwachsenen versagt. Außerdem sind aber Mäuse und Meerschweinchen für die Infektion mit Diphtheriebacillen nicht empfänglich, erstere auch dem Diphtheriegift gegenüber sehr resistent, so daß sie sich vielleicht aus diesem Grunde für solche Versuche nicht eignen.

Auch einige von Dr. *Lange* ausgeführte Fütterungs- und Inhalationsversuche an ganz jungen Mäusen mit Pneumokokken ergaben ebensowenig wie Fütterungen von jungen Meerschweinchen mit Hühnercholerabacillen eine auffallende Empfänglichkeit der jungen Tiere für diese Eintrittspforten, von denen aus große Tiere mit den gleichen Erregern nur ausnahmsweise zu infizieren sind.

Ich glaube nun aber in der Trypanosomeninfektion der Maus ein für meine Zwecke sehr geeignetes Versuchsobjekt gefunden zu haben. Während diese Tierart bekanntlich für die parenterale Infektion mit Trypanosomen äußerst empfänglich ist, ist bei ihnen, wie aus den sorgfältigen Versuchen von *Yakimoff* und *Schiller*[2]) und den dort angeführten Arbeiten früherer Untersucher hervorgeht, eine Infektion per os niemals gelungen; die Autoren selbst hatten an 26 weißen Mäusen, die sie mit Nagana, Surra, Dourine, Mal de Caderas sowie einem Stamm von Kameltrypanosomen fütterten, ausschließlich negative Resultate. Auch

[1]) Berl. Klin. Wochenschr. 1918, 761.

[2]) Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. 43, 694. 1907.

ich habe 6 erwachsene Mäuse mit trypanosomenhaltigem Blut in derselben Weise wie die sogleich zu besprechenden jungen Tiere gefüttert und in keinem Falle eine Infektion feststellen können.

Über die Ergebnisse bei 6 jungen Tieren, die im Alter von etwa 11—18 Tagen standen, gibt die nachstehende kleine Tabelle Auskunft. Die Fütterung geschah in den beiden ersten Fällen mit trypanosomenhaltigem Blut, das zu gleichen Teilen mit Citratlösung versetzt war und vielleicht infolgedessen nicht gern genommen wurde; das Blut wurde mittels Pipette in das Maul getropft. In den anderen Fällen wurde einem infizierten Tier die Schwanzspitze abgeschnitten und der Schwanzstummel mit dem austretenden Blutstropfen unmittelbar an das Maul der jungen Mäuse gebracht, die jedesmal das Blut ohne weiteres schluckten.

Der benutzte Stamm, der mir von Herrn Geheimrat *Morgenroth* überlassen war, war ein gut virulenter Naganastamm „Prowazek".

Tabelle.
Fütterung von jungen Mäusen mit Trypanosomen.

Nr. u. Alter d. Mäuse		Infektion per os	Erfolg
1	ca. 18 Tage	5. V. 1924. 1 Tr. Citratblut mit mäßig viel Trypanosomen	9.V. krank, 10.V. sehr reichlich Trypanosomen, stirbt
2	„ 18 „	1. Infektion desgl. 2. Infektion 10.V. 2 Tr. Blut von M. 1 mit sehr reichlich Trypanosomen	17. V. Blut pos., 18. V. tot
3	„ 18 „	10. V. 2 Tr. Blut von M. 1 mit sehr reichlich Trypanosomen	21. V. Blut neg., 22. V. tot ohne Trypanosomen
4	„ 14 „	10. V. desgl.	15. V. Blut pos., 17. V. tot
5	„ 11 „	15. V. 3 Tr. Blut mit ziemlich vielen Trypanosomen	—
6	„ 11 „	15. V. desgl.	—

Wie ersichtlich, sind von den 6 jungen Mäusen 3 innerhalb von 5—7 Tagen an akuter Trypanosomeninfektion eingegangen. Eine davon erst nach der zweiten Fütterung; doch ist es in diesem Falle zweifelhaft, ob das Tier bei der ersten Fütterung den Tropfen Citratblut wirklich geschluckt hat. Eine Maus starb 12 Tage nach der Fütterung ohne Befund, 2 andere blieben während der Beobachtungszeit von 4 Wochen am Leben und anscheinend gesund.

Hiernach dürfen wir annehmen, daß gegenüber der Trypanosomeninfektion junge und erwachsene Mäuse sich grundsätzlich verschieden verhalten: eine akute Infektion von den Verdauungswegen aus tritt nur bei den jugendlichen Individuen ein.

Ob bei denjenigen Tieren, bei denen wir bei mehrmaliger Untersuchung eines dicken Blutstropfens eine Infektion nicht feststellen konnten, nicht doch einzelne Trypanosomen in die Blutbahn über-

gegangen sind, mag dahingestellt bleiben. Der Nachweis einzelner Erreger besonders aber einzelner *abgeschwächter* Erreger ist ja bei Trypanosomen nur sehr schwer zu führen.

Daß bei Fütterung mit Trypanosomen gelegentlich leichte chronische Infektionen vorkommen, möchte ich aus den interessanten Befunden schließen, die *Uhlenhuth*, *Hübener* und *Woithe*[1]) mit Dourinetrypanosomen an Ratten erhoben, aber nur summarisch mitgeteilt haben. Daß Ratten im Gegensatz zu Mäusen nach Fütterung mit verschiedenen Trypanosomenarten gelegentlich erkranken, geht aus den Versuchen verschiedener Autoren hervor. *Yakimoff* und *Schiller*[2]) fütterten 2 weiße und eine graue Ratte mit Organen, die Trypanosoma Lewisi enthielten, ferner eine graue Ratte mit Naganamaterial und erzielten in jedem Fall ein positives Ergebnis. Auch *Laveran* und *Mesnil* sahen Ratten nach Fütterung mit Surra erkranken; sie glauben jedoch, daß die Parasiten nur durch vorhandene Kontinuitätstrennungen, nicht durch die unversehrte Schleimhaut einzudringen vermögen. Dieselbe Anschauung vertritt auch *Uhlenhuth* mit seinen Mitarbeitern. Die Autoren brachten Dourinematerial den Versuchstieren mit Gummisonde per os und per anum sowie in die Conjunctiva ein, ebenso in die unverletzte Haut, konnten aber in den wenigen Fällen, wo eine Infektion erfolgte, sich nicht entschließen, die Versuche als einwandsfrei anzusehen und die Annahme einer Verletzung abzulehnen. Bei gewaltsamem Einführen von Dourineorganen in das Maul von zahmen Ratten sowie bei Fütterung von wilden Ratten mit lebenden Dourinemäusen erfolgte einige Male eine Infektion, auch diese Versuche sehen aber die Autoren, da Verletzungen der Maulschleimhaut nicht absolut auszuschließen waren, nicht als völlig einwandsfrei an. Bekanntlich ist auch bei bakteriellen Erregern lange Zeit hindurch von vielen Autoren der Standpunkt vertreten worden, daß sie durch die unverletzte Schleimhaut nicht hindurchtreten können. Es ist merkwürdig, wie zähe man an dieser Anschauung festgehalten hat. Danach sollten sowohl Haut wie Schleimhaut durchaus undurchdringliche Schutzwälle für Mikroorganismen darstellen, nach ihrer Verletzung aber sollte der Organismus dann mit einem Male den eindringenden Keimen schutzlos ausgesetzt sein.

Nun berichten *Uhlenhuth*, *Hübener* und *Woithe*, daß in diesen Fällen, wo eine Infektion durch Fütterung gelang, im Gegensatz zu den parenteral infizierten Tieren die Blutinfektionen lange Zeit stationär blieben. Wurden dieselben Tiere parenteral nachgeimpft, so trat fudroyante Blutinfektion auf. Diese Befunde lassen sich meines Erachtens nur in dem Sinne deuten, daß die durch die Schleimhaut der Verdauungswege

[1]) Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt **27**, 14. 1907.

[2]) Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **43**, 694. 1907. Daselbst weitere Literatur.

eingedrungenen Trypanosomen eine Virulenzabschwächung erfahren haben; daher tritt eine chronische Infektion ein, die das Tier nicht gegen eine neuerliche Infektion mit dem gleichen aber unverändert virulenten Trypanosoma zu schützen vermag.

Wir sehen also, daß die Trypanosomen nur *junge* Mäuse per os zu infizieren oder zum mindesten *akut tödlich* zu infizieren vermögen und die zuletzt erwähnten Beobachtungen von *Uhlenhuth* und seinen Mitarbeitern sprechen dafür, daß auch in diesem Fall bei den erwachsenen Tieren nicht so sehr eine vollkommene Undurchlässigkeit der Schleimhäute vorliegt, als vielmehr eine besondere Fähigkeit, die durchtretenden Erreger zunächst im Sinne einer Virulenzabschwächung umzuwandeln. Wir dürfen annehmen, daß auch anderen Erregern gegenüber die Schleimhäute des kindlichen Organismus in dem oben dargelegten Sinne durchlässiger sind, als die des erwachsenen, wenn sich der Unterschied auch in der Regel nicht so einfach demonstrieren lassen wird, wie in unseren Versuchen mit Trypanosomen; in den zitierten Versuchen von *Amoss* mit Mäusetyphus war der gleiche Nachweis sehr viel schwieriger zu führen. Es handelt sich aber offenbar im Sinne *Behrings* um einen *allgemeinen* Unterschied, der sich vielen, möglicherweise allen Infektionserregern gegenüber, wenn auch vielleicht nicht bei allen im gleichen Maße, geltend macht. Daß auch gegenüber saprophytischen Keimen der Darm jugendlicher Tiere durchlässiger ist als der von erwachsenen, konnte *Ficker*[1]) durch Fütterungsversuche mit Prodigiosus an Kaninchen zeigen.

Was nun die Ursache dieser Erscheinung betrifft, so liegt es jedenfalls am nächsten, dabei an Verschiedenheiten im Bau und der Funktion des Lymphsystems zu denken, dessen Eigenart beim Kinde ja schon der Gegenstand zahlreicher Untersuchungen seitens der Kinderärzte und der Pathologen gewesen ist. Als

allgemeine Schlußfolgerung

würde sich hiernach die folgende Auffassung ergeben. Die Abwehrkräfte, die in der Haut und den Schleimhäuten und im besonderen wohl in den von ihnen ausgehenden Lymphwegen tätig sind und denen nach einer von mir vor kurzem gegebenen Darstellung[2]) die Aufgabe zufällt, die auf diesen Wegen dauernd in den Körper eindringenden Mikroorganismen unschädlich zu machen, sind im jugendlichen Organismus nicht in dem Maße ausgebildet sind, wie im erwachsenen. Daher sind jugendliche Individuen im allgemeinen weniger widerstandsfähig gegen diejenigen Infektionen, bei denen sich der Kampf zwischen dem Parasiten und dem befallenen Organismus überwiegend in diesen Geweben abspielt

[1]) Arch. f. Hyg. 52, 196.

[2]) Dtsch. med. Wochenschr. 1924, S. 1.

und bei denen diese natürlichen Abwehrkräfte ausschlaggebend sind. Umgekehrt erweist sich wahrscheinlich der jugendliche Organismus als widerstandsfähiger wie der erwachsene, sobald es gilt, die Krankheitserreger durch Neubildung spezifischer Antistoffe zu bekämpfen. Begreiflicherweise sind in vielen Fällen beide Arten von Abwehrkräften gleichzeitig beteiligt; hierdurch werden die Verhältnisse kompliziert und hierauf mag es auch zum Teil beruhen, wenn der Gegensatz zwischen jugendlichen und älteren Individuen im Tierversuch nicht immer so deutlich zutage tritt, wie das bei meinen Fütterungsversuchen mit Trypanosomen an weißen Mäusen der Fall war. Wie schon im Beginn der Arbeit hervorgehoben wurde, treten bei vielen natürlichen Infektionen als weiteres komplizierendes Moment noch Sekundärinfektionen hinzu, deren Erreger sich oft anders verhalten werden, wie die Erreger der Grundkrankheit.

Hierzu eine Beilage der Seitz-Werke G. m. b. H. in Kreuznach (Rhld.) und der Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin W 9

ZEITSCHRIFT
FÜR
HYGIENE
UND
INFEKTIONSKRANKHEITEN

BEGRÜNDET VON ROBERT KOCH UND CARL FLÜGGE

HERAUSGEGEBEN

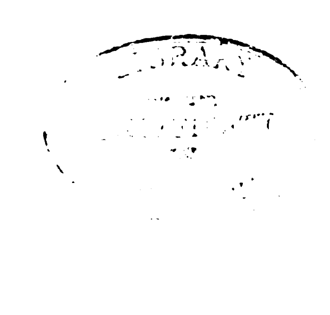
VON

F. NEUFELD
BERLIN

M. HAHN
BERLIN

R. DOERR
BASEL

103. BAND. 3. HEFT
MIT 5 TEXTABBILDUNGEN
(AUSGEGEBEN AM 20. SEPTEMBER 1924)





BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1924

Die **„Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten“**
erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, deren vier einen Band bilden. Der Band umfaßt ca. 40—50 Druckbogen.

Der für diese Zeitschrift errechnete Bandpreis hat seine Gültigkeit nur während der Dauer des Erscheinens.

An Sonderdrucken werden den Herren Mitarbeitern von jeder Arbeit im Umfange von nicht mehr als 24 Druckseiten bis 100 Exemplare, von größeren Arbeiten bis zu 60 Exemplare kostenfrei geliefert. Doch bittet die Verlagsbuchhandlung, nur die zur tatsächlichen Verwendung benötigten Exemplare zu bestellen. Über die Freiexemplare hinaus bestellte Exemplare werden berechnet. Die Herren Mitarbeiter werden jedoch in ihrem eigenen Interesse dringend gebeten, die Kosten vorher vom Verlage zu erfragen, um später unliebsame Überraschungen zu vermeiden.

Beiträge sind an

Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. F. Neufeld, Direktor des Instituts für Infektionskrankheiten „Robert Koch“, Berlin N 39, Föhrer Str. 2/3

oder

Herrn Geh. Hofrat Prof. Dr. M. Hahn, Direktor des Hygienischen Instituts der Universität Berlin, Berlin NW 7, Dorotheenstr. 28

oder

Herrn Professor Dr. R. Doerr, Direktor des Hygienischen Instituts der Universität Basel, Basel, Petersplatz 10

postfrei einzusenden.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Mitarbeiter auf knappeste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung auf das unbedingt erforderliche Abbildungsmaterial bedacht sein.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin W 9, Linkstr. 23/24
Fernsprecher: Amt Kurfürst, 6050—6053. Drahtanschrift: Springerbuch-Berlin
Reichsbank-Giro-Konto u. Deutsche Bank, Berlin, Dep.-Kasse C
Postscheck-Konten: für Bezug von Zeitschriften und einzelnen Heften: Berlin Nr. 20120 Julius Springer, Bezugsabteilung für Zeitschriften; für Anzeigen, Beilagen und Bücherbezug: Berlin Nr. 118935 Julius Springer.

103. Band. **Inhaltsverzeichnis.** 3. Heft.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Kiel.)

Epidemiologische Untersuchungen.

I.

Die Diphtheriepandemie des 19. Jahrhunderts.

Von

Karl Kisskalt.

Mit 4 Textabbildungen.

1. Das Problem.

Die nachstehende Abbildung, auf der die Sterblichkeit an Diphtherie in Königsberg von 1773—1900, berechnet auf 10 000 Einwohner, angegeben ist, illustriert besser als es viele Worte könnten, um was es sich in den nachfolgenden Untersuchungen handeln soll. Man sieht, daß zunächst fast 75 Jahre lang die Todesfälle an dieser Krankheit unbedeutend sind;

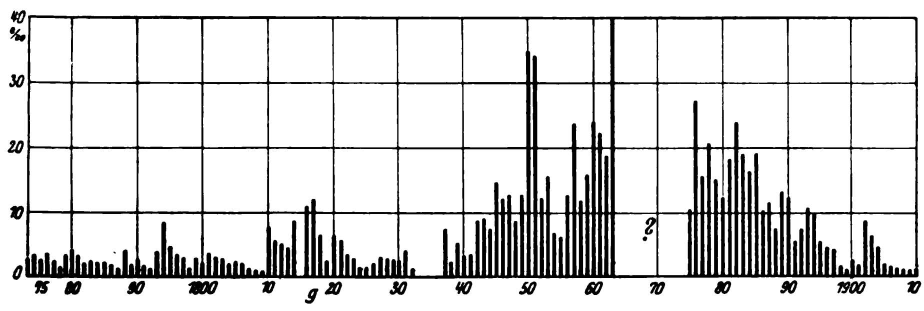


Abb. 1.

einzelne Erhebungen in dieser Zeit fallen in Scharlachjahre, und es ist deshalb manchmal möglich, daß sie nicht der Diphtherie zuzurechnen sind. Dann, um die Mitte des 19. Jahrhunderts, erhebt sich die Kurve plötzlich zu gewaltiger Höhe; sinkt schnell wieder und steigt dann noch bedeutender an. Leider fehlen von 1864—1874 die Zahlen; nach Analogie mit den anderen deutschen Städten ist anzunehmen, daß sie auch in dieser Zeit hoch gewesen sind. Auch nach 1875, wo sie wieder vorhanden sind, haben sie im ganzen noch die gleiche Höhe, um dann gegen Ende des Jahrhunderts auf einen äußerst niedrigen Stand abzufallen.

In der früheren epidemiologischen Literatur ist diese Erscheinung mehr beachtet worden als in der neusten; besonders die gleichzeitigen

Ärzte haben das Phänomen der plötzlichen unerhörten Heftigkeit in seiner Bedeutung voll gewürdigt. *Hirsch*[1]) schreibt, daß von zahlreichen Beobachtern an den verschiedensten Punkten der Erdoberfläche ausdrücklich erklärt wird, daß die Krankheit bei ihrem ersten Auftreten ihnen durchaus unbekannt gewesen sei (*Hirsch*, S. 53); daß den erfahrensten Beobachtern die Krankheit, wenn auch nicht unbekannt, so doch in dem epidemischen Auftreten als eine absolut neue Erscheinung imponiert hat (S. 57), daß sie ihm selbst ein bis dahin unbekanntes Leiden gewesen sei. — Die meisten späteren Bearbeiter fußen auf *Hirsch*. Charakteristisch ist auch, daß dem jungen *Kußmaul*[6]) in Wien auf seine Frage, ob die Diphtherie dort nicht vorkomme, geantwortet wurde, ob er an diese französische Dichtung glaube; was nicht nur das Selbstbewußtsein der zweiten Wiener Schule, sondern auch die große Seltenheit der Krankheit beweist.

Ferner sei darauf hingewiesen, daß, wie für Königsberg[2,3]) auch für Hamburg[4]) und Berlin[5]), wenn auch für kürzere Zeiträume, ziffernmäßige und teilweise graphische Darstellungen des Phänomens existieren.

Über ähnliche, über weite Strecken ausgebreitete, äußerst schwere Epidemien wird auch aus früherer Zeit berichtet. Bekannt ist der „Garrotillo", der von 1583—1618 Spanien und Italien heimsuchte. Dann sind die Berichte auch in dem „an epidemiegraphischen Mitteilungen überreichen 18. Jahrhundert und der an solchen Berichten nicht ärmeren ersten Hälfte des 19."[1]) spärlicher; wenn auch kleinere örtliche Epidemien oder Todesfälle von Kindern hervorragender Persönlichkeiten Aufsehen erregen konnten, so findet sich doch nichts, was mit der Furchtbarkeit an Extensität und Intensität in der zu behandelten Periode zu vergleichen wäre. Ziffernmäßiges Material über Todesfälle an Halskrankheiten, die nicht Scharlach waren, liegt nur wenig vor, ich habe sie an anderer Stelle zusammengestellt[2]) und dabei an der Altersverteilung der Verstorbenen die interessante Tatsache nachgewiesen, daß die Krankheit in Königsberg im 18. Jahrhundert nicht unsere Diphtherie sein kann, weil der größte Teil der Verstorbenen über 20 Jahre alt war, eine Altersverteilung, wie wir sie übrigens heute bei den Erkrankungsfällen an Angina Plaut-Vincenti finden.

Da mir zahlreiche Fragen dieser Epidemie noch nicht genügend geklärt schienen, so soll sie im folgenden, insbesondere ihre Herkunft, ihr Anstieg, die Nachschübe und der Abfall, genau untersucht werden.

2. Das Material.

Das Material für epidemiologische Untersuchungen sind teils Berichte, teils Statistiken; ihnen kommt für die Forschung eine verschiedene Bedeutung zu. Die Berichte, die für die ältere Epidemiologie das

einzige Material bilden, sind gut, wenn festzustellen ist, daß eine Seuche *vorkam*; sie versagen aber, wenn es sich darum handelt, festzustellen, daß sie *fehlte*; denn es kann vielleicht nur der Beschreiber gefehlt haben. Fortlaufende, z. B. kreisärztliche Berichte haben diesen Fehler weniger; gar nicht haben ihn fortlaufende Statistiken, wenn man statistisch zu arbeiten versteht, insbesondere darauf achtet, was in den verschiedenen Zeiten unter den einzelnen Krankheitsnamen begriffen wurde und ob die Listen vollständig sind. Ferner: soll untersucht werden, ob eine Krankheit mit besonderer Heftigkeit aufgetreten ist, so genügt das „viel" oder „wenig", das sich in den Berichten findet, nicht, da es zu subjektiv ist, erst die Zahl kann einen Vergleich geben. So findet man z. B. bei der Diphtherie allgemein die Angabe, daß sie in Frankreich um die Mitte des 19. Jahrhunderts an vielen Orten mit großer Heftigkeit aufgeflackert sei und daß dies die Seuche sei, die sich dann nach Deutschland verbreitet habe; die folgenden Untersuchungen werden darlegen, daß dies nicht der Fall ist. — Umgekehrt ist ein Nachteil der Statistik, daß sie etwas Unpersönliches hat; daß über die Beobachtungsgabe, die Kenntnisse, die Gewissenhaftigkeit der Gewährsmänner für diese Angaben meist nichts bekannt ist.

Noch einige Worte über das Verhältnis der epidemiologischen Arbeitsmethode, deren Hilfsmittel Berichte und Statistik sind, zur bakteriologischen.

Versucht man die Seuchen mit Hilfe der Bakteriologie zu erforschen, so geht man synthetisch (deduktiv) vor, indem man aus den Eigenschaften der Bacillen, in zweiter Linie der befallenen Menschen, dann der angenommenen Möglichkeiten der Übertragung sich in Gedanken den Ausbruch und Verlauf der Seuche konstruiert und mit den Ereignissen vergleicht. Man geht dabei von den Ursachen zum Kranken und von da zur Seuche. — Die Epidemiologie dagegen betrachtet die Seuche als Phänomen, als Ganzes; sie vergleicht sie mit anderen und sucht durch Analyse in die Tiefe zu dringen. Sie ist infolgedessen eine ganz andere Forschungsmethode wie die Bakteriologie, aber gleichwertig mit ihr; und wer sie benutzt, muß sich dessen stets bewußt sein. Er muß vorurteilsfrei an sie herantreten und darf sich zunächst nicht durch synthetische bakteriologische Gedankengänge beeinflussen lassen. Es wäre falsch, sich bei dem Befunde des Aufflackerns einer Seuche sofort mit der Hypothese einer Virulenzsteigerung des Erregers oder der verlorengegangenen Immunität zu beschäftigen, oder wenn man findet, daß in einer Stadt die Seuche absinkt, sofort prophylaktische oder therapeutische Gesichtspunkte zur Erklärung heranzuziehen. Sondern man hat zunächst seine Augen vor der synthetischen Forschungsweise zu verschließen und zu warten, was die direkt gefundenen, nicht abgeleiteten Tatsachen einem zu sagen haben, und erst wenn

dieses Tatsachenmaterial erschöpft ist, dann ist es Zeit, zu untersuchen, ob die von beiden Richtungen her verfolgten Bahnen zusammentreffen.

Bemerkt sei noch, daß sich auch die Epidemiologie experimentell betreiben läßt, daß sich also nicht nur das Phänomen der Einzelkrankheit, sondern auch das der Seuche nachmachen und dabei modifizieren läßt, wofür Anfänge in den Versuchen *Topleys*[7]) vorliegen.

Da die Diphtherieepidemie in den 50er Jahren beginnt, erscheint es wünschenswert, möglichst viel statistisches Vergleichsmaterial vor dieser Zeit zusammenzubringen. Selbstverständlich können dabei nur Statistiken der Städte in Betracht kommen; dies ist besonders deshalb bedauerlich, weil nicht zu ersehen ist, ob sich die Krankheit von Stadt zu Stadt und von da nach dem Lande verbreitet hat oder in breiter Front durch Deutschland gewandert ist. Für letzteres spricht manches, besonders Berichte über das Auftreten in nahegelegenen Dörfern, ehe noch Fälle in der Stadt bekannt sind. — Ferner beginnen auch die Statistiken der meisten Städte erst in den 70er Jahren; und zusammenfassende Darstellungen älterer Statistiken sind sehr spärlich. Die Sammelforschung *Körösis*[8]) betrifft überwiegend die Jahre 1865—1875; in einer früher erwähnten Arbeit habe ich[3]) eine Zusammenstellung für die deutschen Städte vor 1850 versucht*). Für spätere Zeit hat *Dreyfuß*[9]) eine Zusammenstellung gemacht. Dazu kommen die Statistiken der einzelnen Länder (siehe später). Dieses Material genügte natürlich bei weitem nicht dem vorliegenden Zweck, so daß ich es durch Nachforschen vervollständigen mußte. Insbesondere habe ich mich auch an die statistischen Ämter sämtlicher deutschen Städte gewendet, die 1871 mehr als 20000 Einwohner hatten, und von dort Material oder Auskünfte erhalten, wofür ich auch an dieser Stelle meinen besten Dank sage. Immerhin ist dieses Material nicht erschöpfend gewesen, und mehrfach habe ich auf andere Weise Sterblichkeitsstatistiken von Städten in Zeitschriften oder als Sonderveröffentlichung gefunden, deren Vorhandensein den Ämtern nicht bekannt war. Einige Hinweise ergaben auch die zu Kongressen verfaßten Festschriften bzw. ältere medizinische Topographien.

Im folgenden soll nach der Reihenfolge der Größe der Städte im Jahre 1871 das Material für die ältere Zeit angeführt werden, wobei ausdrücklich vermerkt sei, daß sich über die Gesamtsterblichkeit ohne Todesursachen noch bei [3]) Angaben finden. Das neuere Material ist aus den Landesstatistiken entnommen, insbesondere aus den Veröffentlichungen des Kaiserlichen Gesundheitsamtes bzw. für die Jahre 1890—1892 aus den Medizinalstatistischen Mitteilungen des Kaiserlichen Gesundheitsamtes 1 und 2.

---

*) Durch weiteres Suchen habe ich noch mehr Material für die dort verglichene Gesamtsterblichkeit gefunden; dieses ist im folgenden auch dann erwähnt, wenn es für die Diphtherieforschung nicht brauchbar war, und stets mit einem Stern bezeichnet.

Berlin: *Seligmann*, Die Diphtherie in Berlin. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **92**, 171. 1921. — Die Zahlen weichen unbedeutend von den mir vom Statistischen Amt der Stadt Berlin freundlichst übermittelten ab. Die Zahlen, die *Dreyfuß* aus: *Weyl*, Die Einwirkung hygienischer Werke auf die Gesundheit der Städte, mit Rücksicht auf Berlin, Jena 1893, hat, sind ungenau.

Hamburg: Die Gesundheitsverhältnisse Hamburgs im 19. Jahrhundert. Hamburg 1901.

Breslau: Im Statistischen Amt vorhandene Nachrichten über die Gestorbenen vor 1873, freundlichst ausgezogen von Herrn Direktor Dr. *Neefe*. — 1866—1875 bei *Körösi* (in der Tabelle II mit K bezeichnet).

Dresden: Statistisches Jahrbuch der Stadt Dresden, Jahrg. 1902 (Dresden 1903).

München: 1811—1818 bei *Huber*, zit. bei *Wibmer*. — 1851—1869 bei: *Wibmer*, Medizinische Topographie und Ethnographie der Stadt München. Herausgegeben von einer Kommission des Ärztlichen Vereins in München. 3. Heft. München 1863. — *Wibmer*, Ärztliches Intelligenzblatt 1870, S. 259. — Ab 1865: Die Abminderung der Sterblichkeitsziffer Münchens. Beilage zu **14** der Mitteilungen des Statistischen Amtes der Stadt München, 1895; und: Münchener Jahresübersichten, ebendort **17**, Heft 1.

Köln: Korrespondenzblatt des Niederrheinischen Vereins für öffentliche Gesundheitspflege **2**ff., 1871—1875 bei *Körösi* und *Dreyfuß*.

Königsberg: s. Literaturverzeichnis Nr. 3.

Leipzig: Vor 1872 kein brauchbares Material.

Stuttgart: *Stimmel*, Beiträge zur Medizinischen Statistik Württembergs. Inaug.-Diss. Tübingen 1831. — *Burkart*, Die Sterblichkeitsverhältnisse Stuttgarts im 19. Jahrhundert. Stuttgart 1875. (Enthält nur Besprechungen der Jahre sowie einzelne Zahlen, aber keine Zahlentabellen.) Das Material ist entnommen aus dem Med. Korresp.-Blatt Württ. Ärzte. — Die sanitären Verhältnisse und Anstalten Stuttgarts. Festschrift, Stuttgart 1879.

Frankfurt a. M.: Statistische Beschreibung der Stadt Frankfurt a. M. (1. Heft der Beiträge zur Statistik der Stadt Frankfurt.) — 1866—1875 bei *Körösi*.

Danzig: Vor 1875 kein brauchbares Material (Gesamtsterblichkeit vgl. Literaturangabe 3).

Hannover:* Die Statistik der Gesamtsterblichkeit geht bis 1853 zurück in: Mitteilungen des Statistischen Amtes der Stadt Hannover, 1914, Heft 2, beigefügt dem Statistischen Vierteljahrsbericht 20. Jg.; die Todesursachenstatistik beginnt erst 1875.

Straßburg: *Krieger*, Beiträge zur Geschichte der Volksseuchen, zur medizinischen Statistik und Topographie von Straßburg. Statistische Mitteilungen über Elsaß-Lothringen, Heft 10 und 11, Straßburg 1878 und 1879. (Zahlen bis 1877.)

Magdeburg: Vor 1875 kein brauchbares Material (nur über Choleraepidemien ist älteres Material vorhanden).

Nürnberg: Vom dortigen Statistischen Amt freundlichst gemachte Auszüge aus bezirksärztlichen Jahresberichten. — Die Zahlen für Scharlach beginnen 1851 und haben eine Lücke von 1863—1866; die Zahlen für Diphtherie und Croup beginnen 1867. — Ab 1893 s. Statistisches Jahrbuch für 1909.

Bremen:* Ab 1872 im Jahrbuch für amtliche Statistik des bremischen Staates s. 6. Jg., 2. Heft. Statistik der Gesamtsterblichkeit ab 1826 in dem 1. Jahrgang des Jahrbuches.

Stettin: Vom Statistischen Amt freundlichst gemachte Auszüge aus den Akten.

Barmen: Korrespondenzblatt des Niederrheinischen Vereins für öffentliche Gesundheitspflege von **1** (1872) an.

Aachen: Kein Material vor 1875.

Altona: Handschriftliche Berichte des Kreisarztes (Amtsbericht über das öffentliche Medizinalwesen) von 1828 an; freundlichst überlassen vom dortigen Gesundheitsamte. — Gedruckte Listen über Holstein: „Numerische Übersicht der im Herzogtum Holstein im Jahre .... vorgekommenen Krankheiten, vorgenommenen Vaccinationen, chirurgischen Operationen und beendigten Geburten, nach Angabe der Physikatsberichte, zusammengestellt durch das Herzogliche Schleswigholsteinische Sanitätskollegium."

Elberfeld: Vgl. *Weißenfeld,* im Zentralbl. f. allg. Gesundheitspflege **19,** 325. 1900; ferner *Dreyfuß* (Lit. 10).

Düsseldorf: Kein älteres Material.

Chemnitz:* Kein älteres Material über Todesursachen. — Über die Sterbefälle insgesamt, nach Alter, Geschlecht, Monaten usw. vgl. *Flinzer,* Die Bewegung der Bevölkerung von Chemnitz von 1730—1870. Chemnitz 1872.

Braunschweig: Aus dem Archiv des Stadtphysikats wurden mir von Herrn Obermedizinalrat Dr. *Roth* die Listen der Jahre 1830—1876 freundlichst überlassen, die über alle Todesursachen sehr wertvolles Material enthalten. Es sind darin für jeden Kalendermonat die Todesfälle nach Alter (bis 15 und von 16 Jahren an), Ursache, behandelnden Ärzten bzw. ohne ärztliche Behandlung angegeben.

Krefeld, Posen: Kein älteres Material.

Halle: Sehr eingehende Angaben von 1800 an im „Halleschen patriotischen Wochenblatt"; eine Zusammenstellung verdanke ich dem freundlichen Entgegenkommen des dortigen Hygienischen Institutes, namentlich Herrn Kollegen *Schmidt.* — Weitere wertvolle Veröffentlichungen: *Bärensprung,* Über die Folge und den Verlauf epidemischer Krankheiten in: Abhandlungen der Naturforschenden Gesellschaft zu Halle **1**, 2. Quartal. Halle 1853. — *Weineck,* Die Epidemien der Stadt Halle in den Jahren 1852—1871 in: Publikationen des Vereins für öffentliche Gesundheitspflege in Halle Heft 3. Halle 1872.

Mühlhausen, Metz: Kein älteres Material zu erhalten.

Essen: Korrespondenzblatt des Niederrheinischen Vereins für öffentliche Gesundheitspflege, von Bd. 1 an. — *Wahl,* Statistik der Geburts- und Sterblichkeitsverhältnisse der Stadt Essen. Zentralbl. f. allg. Gesundheitspflege **1**, 303. 1882.

Mainz:* Über Todesursachen kein älteres Material. Sterblichkeit insgesamt, nach Alter und Geschlecht in: *Helwig,* Beiträge zur Mortalitätsstatistik der Stadt Mainz von Anfang dieses Jahrhunderts bis inkl. 1872. Mainz 1873.

Erfurt: Loth, Der Einfluß der in den letzten Jahren erfolgten hygienischen Maßnahmen. Korrespondenzblätter des Allg. ärztl. Vereins von Thüringen 1801. Ferner Mitteilungen über den Gesundheitszustand in: *Horn,* Zur Charakterisierung der Stadt Erfurt. 1843 (und dort zitierte Schriften).

Augsburg, Kassel, Dortmund, Görlitz, Potsdam, Frankfurt a. O.: Kein älteres Material vorhanden.

Würzburg: K. B. Lehmann und *Röder,* Würzburg, insbesondere seine Einrichtungen für Gesundheitspflege und Unterricht. Festschrift, Würzburg 1892. Hier auch die ältere Literatur.

Lübeck: Einiges in den Veröffentlichungen des Vereins für lübeckische Statistik und dem Statistischen Jahrbuch der freien und Hansastadt Lübeck. 1861. Ferner: *Lübstorff,* Beiträge zur Kenntnis des öffentlichen Gesundheitszustandes der Stadt Lübeck. 1862. Ab 1871 beginnt die amtliche Statistik.

Karlsruhe: 1830—1855 in: Beiträge zur Statistik der inneren Verwaltung des Großherzogtums Baden, 2. Heft, S. 170. Karlsruhe 1856. Die dann folgenden Zahlen wurden mir freundlichst vom dortigen städtischen Statistischen Amt übersandt, mit dem Bemerken, daß sie von dem damaligen Bezirksarzt stammen und Fehler nur gering sein dürften.

Wiesbaden: Die Leichenregister reichen von 1843—1888; eine Auszählung konnte leider noch nicht vorgenommen werden.

Plauen: Im „Bericht über die Verwaltung und den Stand der Gemeindeangelegenheiten von Plauen aus den Jahren 1899—1900" sämtliche Todesfälle nach Ursachen für jedes Jahr.

Übrige deutsche Städte über 20 000 Einwohner: Kein älteres Material zu erhalten.

Wien: (Statistik der Stadt Wien, herausgegeben von dem Präsidium des Gemeinderates und Magistrates, Heft 1, 1857, und Heft 2, 1861; enthält nichts hier Brauchbares, da als Todesursachen nur angegeben sind: Epidemien ohne nähere Angaben, Cholera, Blattern, Folgen schwerer Entbindung, Ortskrankheiten, gewöhnliche Krankheiten, verschiedene Arten gewaltsamen Todes.) — *Körösi* (Lit. 8). Jedoch sind in Heft 19 der Budapester Statistik die Einwohnerzahlen für Wien gänzlich falsch. — *Glatter,* Die Volksbewegung Wiens in den Jahren 1865—1869. Wien 1872 (Exemplar in der Stadtbibliothek Frankfurt). Enthält u. a. die Todesfälle nach Ursachen für die 8 Jahre 1862—1869 zusammen, leider nicht für die einzelnen Jahre. Nach freundlicher Mitteilung von Herrn Ministerialrat Dr. *Rosenfeld* dürften sie gegenwärtig kaum aufzufinden sein.

Budapest: Termay, Medizinische Topographie der Stadt Pest, Pest 1854, enthält nichts hier Brauchbares, da als Todesursachen nur die gleichen wie in der älteren Wiener Statistik angegeben sind. — *Körösi,* vgl. Lit. 8 und andere Publikationen des Statistischen Bureaus.

Prag: Körösi (Lit. 8). *Popper,* Untersuchungen über die Epidemien in Prag in: Küchenmeisters Allg. Zeitschr. f. Epidemiologie **2**, 241. 1875.

Basel: Burckhardt, Demographie und Epidemiologie der Stadt Basel. Leipzig 1908.

Paris: Von 1808 an liegen sehr gute statistische Arbeiten von *Trébuchet* (Ann. d'hygiène **44—46**, **48**, **50**, II. Serie **7**, **9** (1850—1858) vor, in denen die Krankheitsverzeichnisse, Zahlen über die Sterblichkeit insgesamt, nach Alter und Geschlecht, nach Sterbeart und für verschiedene Krankheiten wiedergegeben sind. *Loua,* Atlas statistique de la population de Paris, Paris 1873 (Bibliothek des Preuß. stat. Landesamtes), enthält viel über den Bevölkerungsstand, dagegen wenig über die Bevölkerungsbewegung, insbesondere nichts über Todesursachen. Die „Recherches statistiques sur la ville de Paris et le département de la Seine" enthalten zunächst die Todesursachen nur getrennt nach den verschiedenen Arten der gewaltsamen Todesfälle; ferner eine genaue Pocken- und Cholerastatistik. Von 1854 an (**6**, 666. 1860) ist für einige Jahre ein gutes Verzeichnis von 107 Ursachen vorhanden, das in jedem Jahre trennt nach Todesfällen in der Wohnung, in Krankenhäusern und in Gefängnissen. Eine Zusammenstellung ist im Annuaire statistique de la ville de Paris XXV. année für 1904 (Paris 1906) enthalten. (Das Annuaire de l'économie et de la statistique enthält in den von mir durchgesehenen Bänden 1848—1875 nichts hier Brauchbares, ebensowenig das Journal de la société de la statistique de Paris.)

England: Annual reports of the registrar general of birth, deaths und marriages in England.

London: Ebendort.

Dorpat: v. Maydell, Nonnulla topographiam medicam orenburgensem spectantia. Diss. Dorpat 1849. — *Huebner,* Biostatik der Stadt Dorpat und ihrer Landgemeinde in den Jahren 1834—1859. Diss. Dorpat 1861. (Beide in der Gießener Universitätsbibliothek.)

Andere außerdeutsche Städte vgl. *Körösi* [9]).

Preußen: Todesursachenstatistik brauchbar erst seit 1875, da bis dahin von einzelnen Infektionskrankheiten nur die Pocken angegeben sind. Auch *J. G. Hoffmann*, Darstellung der Bevölkerungs-, Geburts-, Ehe- und Sterblichkeitsverhältnisse, welche im preuß. Staate 1820—1834 bestanden (Abhandl. d. Kgl. Akad. d. Wiss. aus den Jahre 1841, III. Teil, Berlin 1843) enthält nicht mehr.

Bayern: Beiträge zur Statistik des Königreichs Bayern **1** (München 1850), **13** (München 1854), **11** (München 1863), **33** (München 1878), **37**, **38**. In der Sonderstatistik ist Croup und Diphtherie erst ab 1867/68 angeführt, bis dahin unter „Entzündungen" enthalten.

Württemberg: Württemberg. Jahrbücher für Statistik und Landeskunde, 1900 (ab 1873).

Sachsen: Die Todesursachenstatistik beginnt 1873.

Baden: Beiträge zur Statistik der inneren Verwaltung Badens, Heft 2, 1856, Heft 18, 1865.

Hessen: Die Todesursachenstatistik beginnt 1877.

Riga: Folgendes Material wurde mir durch Herrn Dr. *v. Lenkbusch* freundlichst übermittelt: 1882—1887: *N. Carlberg*, Statistik der Infektionskrankheiten in Riga. 1888—1891: *A. Tobien* (1892). Ab 1892: Städt. Statistik.

Skandinavien: *Almquist*, Über die Ausbreitungsweise von Diphtherie und Croup. Göteborg 1885. *Dovertré*, Beiträge zur Kenntnis der Veränderungen der Sterblichkeit an Diphtherie und Scharlach. Zentralbl. f. allg. Gesundheitspflege **20**, 29. 1901.

Es ist klar, daß dieses Material nicht gleichwertig ist. Die ersten Zahlen stammen aus der Zeit vor oder kurz nach der Einführung der obligatorischen Leichenschau in den Städten. In der früheren Zeit stammen wohl manche Meldungen von Laien. Aber die Begriffe von Bräune und Croup waren auch in diesen Kreisen allgemein bekannt; Verwechslungen mit Scharlach mögen ja öfters vorgekommen sein, doch kann für jedes Jahr festgestellt werden, ob gleichzeitig eine Scharlachepidemie war. — Die Bezeichnung „Entzündung der Luftröhre" könnte ja auch auf Croup gedeutet werden, doch nehmen die Zahlen dafür kaum jemals zu (in Dresden nicht, in Halle nur in einem Jahre, in Braunschweig nicht), wenn eine Diphtherieepidemie auftritt. Unbekannte Todesursachen sind spärlich. Besonders sei noch darauf aufmerksam gemacht, daß *einzelne Fehldiagnosen ganz ohne Belang sind, da die Ausschläge bei Epidemien gleich das vielfache der Zahlen der übrigen Zeit betragen und die Zahlen plötzlich in die Hunderte gehen.* Aus dem Urmaterial, das ich selbst bearbeitet habe, habe ich den Eindruck bekommen, daß man sich auf die Zahlen verlassen kann. Dazu kommt die schon betonte gute Übereinstimmung der statistischen Zahlen mit den gleichzeitigen ärztlichen Berichten, wo solche vorliegen.

Die Einwohnerzahlen sind genügend genau bekannt; sie sind, um Vergleiche zu ermöglichen, stets einschl. Militär berechnet, da Angaben ohne dieses oft fehlen. Eine Berechnung auf die Kinder unter 10 Jahren war leider meist nicht möglich, hätte das Gesamtbild auch wohl kaum geändert (für spätere Zeit vgl. Tabelle IV).

	Königsberg	Berlin	Hamburg	Braunschweig	Plauen	Karlsruhe	Straßburg*)	Paris (nur Croup)	Stockholm	Göteborg	Malmö	Kopenhagen	Finnland
1800	2,1	—	—	—	3,6	—	—	—	—	—	—	—	—
1801	3,5	—	—	—	1,7	—	—	—	—	—	—	—	—
1802	2,9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1803	2,9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1804	2,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1805	2,4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1806	2,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1807	1,1	—	—	—	1,6	—	—	—	—	—	—	—	—
1808	0,7	—	—	—	1,5	—	—	—	—	—	—	—	—
1809	1,1	—	—	—	1,5	—	—	—	—	—	—	—	—
1810	7,7	—	—	—	3,0	—	—	—	—	—	—	—	—
1811	5,8	—	—	—	7,4	—	—	—	—	—	—	—	—
1812	5,8	—	—	—	1,4	—	—	—	—	—	—	—	—
1813	4,5	—	—	—	8,4	—	—	—	—	—	—	—	—
1814	8,0	—	—	—	11,7	—	—	—	—	—	—	—	—
1815	?	—	—	—	7,2	—	—	—	—	—	—	—	—
1816	10,5	—	—	—	1,4	—	—	—	—	—	—	—	—
1817	11,9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1818	6,5	—	—	—	—	—	—	—	—	2,4	27,4	—	—
1819	2,4	—	—	—	—	—	5,0	—	—	—	2.7	—	—
1820	6,5	—	—	—	—	—	4,5	—	—	—	2,7	—	—
1821	5,7	—	3,4	—	1,3	—	2,3	—	2,2	—	—	1,1	—
1822	3,6	—	3,1	—	—	—	3,9	4,2	4,1	1,1	—	1,9	—
1823	2,7	—	—	—	—	—	7,5	4,1	3,0	1,1	8,5	1,5	—
1824	1,6	—	—	—	—	—	6,5	—	1,8	2,2	7,2	1,1	—
1825	1,9	—	—	—	1,2	—	8,1	—	1,7	0,5	—	1,6	—
1826	2,2	—	—	—	13,8	—	6,7	3,7	3,1	1,1	—	2,6	—
1827	3,0	—	—	—	4,9	—	3,7	2,2	1,2	1,1	—	1,7	—
1828	2,7	—	—	—	1,2	—	3,7	2,0	2,6	0,5	—	1,2	—
1829	2,7	—	—	—	—	—	4,2	2,5	1,2	—	1,1	3,1	—
1830	2,7	—	—	—	3,6	2,5	4,5	1,6	1,7	—	—	1,2	—
1831	4,3	—	—	—	2,3	2,5	3,1	2,2	—	—	—	2,7	—
1832	1,9	—	—	—	3,5	2,0	2,9	1,7	0,1	1,0	—	2,2	—
1833	—	—	—	—	2,2	2,9	3,3	2,0	0,2	—	7,0	2,9	—
1834	—	—	—	5,3	3,3	1,9	2,9	1,9	0,4	—	—	2,2	—
1835	—	1,1	—	3,1	4,3	4,6	3,4	2,3	0,1	—	—	3,4	—
1836	—	1,3	—	3,3	—	1,4	2,7	1,9	—	—	0,9	2,3	—
1837	7,2	1,1	—	4,0	1,0	4,4	3,1	1,6	0,2	—	3,7	2,6	—
1838	3,0	1,6	4,0	4,5	—	2,2	5,0	2,0	0,2	0,4	9,2	1,8	—
1839	5,8	2,2	2,4	4,0	1,0	1,7	8,1	3,1	0,3	—	14,1	2,5	—
1840	3,8	4,9	3,0	3,3	2,9	5,1	4,0	3,7	0,2	—	7,1	3,3	—
1841	3,8	3,2	—	3,5	6,8	3,4	4,1	3.7	0,5	—	1,7	2,1	1,7
1842	8,6	—	—	0,7	2,8	4,1	3,2	2,9	0,1	—	—	1,7	1,9
1843	8,6	2,2	3,3	2,3	—	6,1	3,5	2,1	0,2	1.2	11,0	2,4	1,9
1844	7,6	3,8	3,4	3,3	4,6	4,0	6,4	3,0	0,5	1,2	34,2	2,4	2,4
1845	14,9	3,1	1,9	2,8	2,7	0,8	4,0	2,9	0,6	0,4	3,3	3,6	3,7
1846	12,5	3,6	2,0	0,8	3,6	4,3	4,5	3,0	0,6	1,2	0,8	8,6	2,6
1847	12,9	1,9	2,8	1,5	0.9	4,0	7,2	6,8	0,1	—	1,6	8,0	2,5
1848	8,8	2,5	2,6	3,1	1,7	7,1	5,3	3,5	1,0	—	—	5,0	2,7

*) Erst ab 1846 mit Militär.

Tabelle II.

	Königsberg	Breslau	Berlin	Hamburg	Braunschweig	Halle	Erfurt	Leipzig	Dresden	Plauen	Würzburg	Nürnberg	München*)	Karlsruhe	Straßburg
					2,0										
1849	12,6	—	2,4	2,0	2,1	8,6	3,6	—	—	1,6	—	—	—	4,7	3,0
1850	35,1	—	6,5	2,6	2,1	5,5	0,7	—	—	1,6	—	—	—	3,4	5,5
1851	34,4	2,4	8,3	2,7	3,1	6,8	1,3	—	—	6,3	—	—	—	1,7	2,5
1852	12,5	3,9	8,8	3,3	3,1	6,4	2,2	—	—	1,5	—	—	3,0	2,5	2,1
1853	15,7	—	6,9	2,9	2,6	3,1	5,0	—	—	4.4	—	—	3.6	5,3	2,2
1854	6,9	—	4,0	2,2	4,9	3,1	7,8	—	—	9,5	—	—	4,0	3,6	2,8
1855	6,2	—	4,2	1,7	3,4	3,3	7,9	—	—	8,7	—	—	4,8	8,8	2,5
1856	12,7	—	4,2	1,5	3,8	1,6	10,0	—	—	4,9	—	—	2,6	5,5	7,3
1857	23,7	—	4,9	1,9	6,3	4,9	9,6	—	—	7,6	—	—	3,5	1,9	1,9
1858	11,6	—	3,1	1,8	5,2	4,7	7,7	—	—	7,4	5,1	—	4,2	2,7	4,5
1859	15,6	—	2,0	1,8	0,7	1,7	3,4	—	3,3	6,5	3,3	—	4,7	5,8	4,7
1860	23,5	—	2,9	1,4	3,9	3,8	1,6	—	3,3	5,6	3,7	—	5,0	3,3	4,0
1861	22,2	—	4,2	2,4	2,6	3,3	1,6	—	4,0	3,7	2,6	—	2,0	1,8	5,0
1862	19,0	—	5,8	4,5	0,7	3,9	1,1	—	7,0	0,5	1,4	—	2,4	2,5	4,8
1863	40,1	6,8	13,9	8,2	2,6	4,7	2,3	—	6,6	3,3	2,1	—	3,9	1,7	2,6
1864	—	2,8	9,1	6,8	—	29,2	6,9	—	4,5	1,0	3,6	—	5,3	3,0	4,2
1865	—	3,2	8,8	7,1	5,2	36,3	9,4	—	5,6	4,6	3,8	—	8,0	4,5	5,5
1866	—	6,0 (6,5 K)	6,2	4,2	1,4	12,0	7,7	—	4,4	1,0	4,7	—	6,3	4,8	9,8
1867	—	7,6 (8,4 K)	7,9	4,2	5,6	3,7	10,9	—	5,5	1,9	4,4	15,2	9,6	2,8	6,2
1868	—	6,4 (7,2 K)	22,3	6,5	9,6	5,2	6,1	—	7,5	5,6	8,3	13,9	17,0	2,7	5,5
1869	—	4,5 (4,7 K)	17,0	8,0	15,5	5,5	—	—	6,1	1,3	9,8	11,3	18,0 (11,9?)	1,7	6,3
1870	—	2,8 (2,3 K)	10,2	4,3	3,7	13,1	—	—	4,9	3,5	8,9	6,5	12,0	2,0	2,6
1871	—	5,5 (5,7 K)	10,8	9,2	5,1	8,4	2,6	—	6,0	0,4	10,4	5,9	13,0	3,0	3,5
1872	—	4,2 (4,3 K)	10,6	8,7	16,0	8,6	1,6	13,3	7,4	2,8	8,0	5,2	8,0	1,6	3,8
1873	—	3,0 K	10,0	9,8	25,7	13,5	2,2	15,7	10,9	1,5	4,4	4,4	10,0	3,5	1,5
1874	—	2,9 K	11,5	9,8	—	10,0	8,8	10,8	8,2	4,7	3,6	6,5	8,0	2,2	3,5

*) 1851/52 bis 1869/70.

3. Ergebnisse.

A. Die Diphtherie vor 1850.

Alle Epidemiologen stimmen darin überein, daß die Diphtherie in der zweiten Hälfte des 18. und in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts nur eine sehr unbedeutende Rolle spielte, und die von mir für Königsberg mitgeteilten Zahlen haben es für diese Stadt auch ziffernmäßig bestätigt. Die Zahlen auf der bis 1850 reichenden Tabelle 1 fügen noch Ergebnisse für die Städte Berlin (ab 1835), Hamburg (ab 1821 bzw. 38); Braunschweig (ab 1834), Halle (ab 1843), Plauen (ab 1800), Karlsruhe (ab 1830), Straßburg (ab 1819) hinzu, die ebenfalls fast durchweg geringe Zahlen haben. Für Stuttgart läßt sich für 1822—1833 aus den allerdings wenig zuverlässigen Angaben *Stimmels* im Durchschnitt $2{,}81^{0}/_{000}$ für Todesfälle an Halsentzündung (die gleiche Zahl für Luftröhrenentzündung) berechnen. In Lübeck starben an häutiger und brandiger Bräune (ohne Croup) 1840: 5,27; 1841: 2,10; 1842: 1,74;

Tabelle II.

Basel	Frankfurt	Elberfeld	Essen	Paris	Finnland	Schweden Städte	Stockholm	Göteborg	Malmö	Kopenhagen	Kristiania	Wien	Prag	Haag	Rotterdam
—	—	—	—	2,9 (nur Croup)	2,3	—	0,2	1,6	—	3,8	—	—	—	—	—
—	—	—	—	3,4 (nur Croup)	2,5	—	0,3	0,8	8,4	2,2	—	—	—	—	—
2,1	—	—	—	3,1 (nur Croup)	2,8	—	0,3	1,8	13,9	3,0	—	—	—	—	—
2,4	—	—	—	3,6 (nur Croup)	4,0	—	0,2	1,8	2,8	3,3	—	—	—	—	—
4,6	—	—	—	3,8 (nur Croup)	6,7	—	0,3	2,0	0,6	3,4	—	—	—	—	—
				Croup u.Ang.											
4,1	—	—	—	9,3	5,1	—	1,0	1,0	0,6	3,0	—	—	—	—	—
2,8	—	—	—	8,4	5,1	—	0,6	1,6	3,7	1,7	—	—	—	—	—
0,9	—	—	—	7,2	6,0	—	0,4	2,1	0	1,8	—	—	—	—	—
2,0	—	—	—	—	5,3	—	0,8	5,3	7,0	1,8	—	—	—	—	—
2,0	—	—	—	—	4,7	—	0,2	8,9	2,3	1,9	5,9	—	—	—	—
1,6	—	—	—	—	7,4	—	0,4	4,2	1,1	1.6	7,2	—	—	—	—
1,1	—	—	—	—	20,9	—	1,6	6,2	2,1	2,4	5,3	—	—	—	—
2,6	—	—	—	—	30,3	6,7	8,4	9,7	3,6	2,5	4,1	—	—	—	—
2,5	—	—	—	—	24,5	11,7	13,4	5,1	4,5	3,1	6,9	—	2,7	—	—
1,8	—	—	—	—	18,7	12.4	12,9	6,1	3,9	4,1	5,6	im Mittel etwa 6,6	5,9	—	—
2,5	—	—	—	—	16,7	8,7	11,1	4,0	8,5	7,0	4,1		8,5	—	—
4.1	6,0	—	—	5,3	—	9,0	10,4	2,5	4,6	9,2	3,0	6,9	6,6	—	—
1,2	3,4	0,6	—	4,4	—	7,8	6,5	3,9	18,2	4,7	(6,9) 3,2	5,9	6,8	—	—
3,8	4,2	1,9	—	3,8	—	4,1	4,3	2,1	5,2	2,7	(6,2) 1,2	6,1	5,0	3,4	4,9
4,4	4,2	1,3	12,4	4,2	21,2	4,8	3,2	2,2	9,2	1,5	(7,8) 2,7	5,4	3,7	6,1	2,4
5,9	2,2	2,3	16,9	4,3	13,1	7,0	5,3	2,4	12,1	2,0	(5,7) 4,1	6,2	6,1	4,9	1,8
6,3	1,8	7,9	21,4	4,8	6,8	5,6	2,4	2,5	9,4	—	(3,9) 2,8	5,0	6,8	3,8	2,5
5,0	2,0	4,3	12,9	4,7	5,7	8,0	3,4	6,4	0	2,1	(1,8) 1,3	6,6	4,2	2,1	1,9
2,3	2,3	1,2	16,1	6,1	5,7	10,4	2,5	16,3	1,4	1,5	(1,8) 1,3	6,9	6,2	3,2	1,6
2,4	4,1	2,6	10,1	6,2	4,3	9,2	5,3	24,1	1,0	4,1	(0,8) 0,6	4,1	4,8	2,4	5,5
3,0	1,9	4,9	13,5	5,2	3,8	9,7	6,7	8,1	8,1	4,3	(2,0) 1,5	4,9	4,2	4,1	3,1

1843: 2,42; 1844: 0,69; 1845: 0; 1846: 1,36; 1847: 1,01; 1848: 3,04⁰/₀₀₀. Überall wird die Zahl von 10⁰/₀₀₀ nur selten überschritten, und diese Jahre sind fast alle Scharlachjahre, so daß auch Verwechslungen mit dieser Krankheit vorliegen können. Wie gering auch einschließlich dieser Fälle diese Zahlen sind, zeigt am besten ein Vergleich auf Abb. 1 mit der schweren Seuchenperiode in der zweiten Hälfte des Jahrhunderts. — In Königsberg beginnt erst ganz am Schlusse der Vorperiode ein beträchtliches Anschwellen; Berlin, Hamburg und Braunschweig haben vor 1850 so niedere Zahlen, daß 6⁰/₀₀₀ niemals erreicht wird. Halle zeigt nur 1844 eine bedeutende Erhebung, Plauen 1814 und 1826, Straßburg 1847 eine geringe. Gleichzeitige Berichte über Epidemien liegen nach *Hirsch* (1, S. 54 und 35) aus Deutschland vor aus: Marienwerder (1801), einigen Orten Ostpreußens (1801), Brotterode (1837), Lüneburg (1841), einigen Orten in Nassau (1844), Greifswald (1844), wo *Stubenrauch* über 14 klinisch beobachtete Fälle berichtet[35]). Dazu kommen die Fälle

dessen, was *Hirsch* unter Croup aufzählt, dem er aber den epidemischen Charakter abspricht.

Für *Paris* liegt viel Material an Zahlen und Berichten vor. Allerdings beziehen sich erstere nur auf Croup. Im Krankheitsverzeichnis sind neben diesem „Angine simple on gangréneuse, tonsillaire, gutturale, laryngée, trachéale“ angeführt, Diphtheritis fehlt. Die Zahlen für Angina gibt *Trébuchet* nicht wieder; er bemerkt aber, daß nach den angeführten Krankheiten die Gallen- und hektischen Fieber, die *Anginen*, die katarrhalische Diarrhöe der Kinder usw. die meisten Todesfälle hervorriefen. Für die Jahre 1829—1838 sind bei dem entsprechenden Satze die Anginen nicht erwähnt, was mit den niedrigen Croupziffern dieser Zeit übereinstimmt. Bezüglich des Alters wird erwähnt, daß Croup häufig ist von der Geburt bis etwa zum 8. Lebensjahre mit Ausnahme der ersten Monate.

In der Tabelle I sind die Pariser Zahlen für Croup angeführt. Einen Einblick, wieviel noch für Todesfälle an Anginen (einschl. Diphtherie) hinzukäme, ergibt Tab. II. Hierin sind für 1854—56 (für die folgenden Jahre ist keine Statistik vorhanden) ebenso viele Angina- wie Crouptodesfälle enthalten und man darf demnach wohl auch für die erste Hälfte des Jahrhunderts die Zahlen für Croup einfach verdoppeln.

Aber auch dann werden sie nicht so hoch, wie man nach den Berichten erwarten sollte, die von einem bedeutenden Umfange der Krankheit in Frankreich sprechen. Als höchste Zahl der ersten Hälfte des Jahrhunderts erhielte man dann 13,64 i. J. 1847; als zweithöchste 8,46 i. J. 1822; das Mittel der Jahre 1822—1848 beträgt 5,8. Dies ist ziemlich niedrig und unterscheidet sich nicht wesentlich von den deutschen Städten. Die bei *Hirsch* für Frankreich angeführten Jahre 1827—1829 und 1839 zeigen ziffernmäßig nichts auffallendes, so daß man hier ein Beispiel für die Fehlerhaftigkeit von Schlußfolgerungen aus Berichten allein hat, die eben häufig werden, wenn eine Krankheit besonderes Interesse erregt, wie die Diphtherie durch die Arbeiten *Bretonneaus* und *Trousseaus*. — Ein bemerkenswerter Unterschied gegen Deutschland bleibt immerhin die früher erwähnte und auch später noch zu besprechende andere Altersverteilung.

Über *Skandinavien* und *Finnland* bringt die ausgezeichnete Arbeit von *Almquist*[10]) eingehende Angaben: Von 1755 an war die Krankheit zunächst wenig häufig; dann fehlte sie fast gänzlich. Nur gelegentlich kam eine örtliche Epidemie vor. Nach 1840 trat dann eine Steigerung ein. Allerdings sind auch diese Ausbrüche eng begrenzt und vor allem gering, besonders wenn man sich die Zahlen ansieht; so ruft die Epidemie im Amte Lögstör, als sie nach Kopenhagen übergriff, eine Steigerung nur auf 8,57$^0/_{000}$ hervor; nur in Malmö betrug die Zahl 34,2. Da ihr eine Epidemie in Königsberg (1842) vorangeht, könnte sie von hier aus

eingeschleppt sein; vielleicht handelt es sich überhaupt um eine Frühepidemie an der Ostseeküste, zu der auch die Greifswalder gehören könnte.

Von *Dorpat* schreibt *v. Maydell* 1849: Laryngitis exsudativa, admodum raro inventa, nunquam epidemici morbi indolem induit. Diphtheritis, quandum nos quidem novimus, Orenburgi nunquam occurrit. Das alles entspricht den bei *Hirsch* nach den Berichten festgestellten Tatsachen. Auch nach *Baginsky*[11]) war die Krankheit bis um die Mitte des 19. Jahrhunderts nicht wieder aufgetreten und der Kenntnis der Ärzte geradezu entschwunden. Nur *Behring*[12]) erwähnt in seiner Geschichte der Diphtherie auffallend wenig von diesem Phänomen des niederen Standes und späteren gewaltigen Anstieges der Seuche.

Somit kann man sagen, daß vor 1849 Diphtherie oder Croup gelegentlich, aber selten Epidemien hervorrief, die stets räumlich eng begrenzt waren und sicher nur in ganz seltenen Fällen (und zwar aus später zu erörterten Gründen nur in kleineren Städten: Malmö) Zahlen erreichten, die so hoch waren, wie die in der Pandemie der zweiten Hälfte des Jahrhunderts.

B. Die Vorepidemie der 50er Jahre.

Diese Epidemie möchte ich deshalb absondern und den Ausdruck „Vorepidemie" möchte ich deshalb gebrauchen, weil sie in allen Städten, wo sie aufgetreten ist, wieder nach kurzer Zeit zur Norm abgesunken ist, also eine selbständige Erscheinung darstellt. Sie unterscheidet sich von den bis dahin aufgetretenen Seuchen durch ihre viel bedeutendere Ausdehnung, reicht aber an Bösartigkeit und vor allem an Dauer und Ausdehnung nicht entfernt an die um 1860 beginnende Hauptepidemie heran.

In *Königsberg*, wo 1851 die obligatorische ärztliche Leichenschau eingeführt wurde, findet, wie aus Tafel 1 und Tabelle I hervorgeht, im Jahre 1842 ein nicht unbeträchtliches Ansteigen der Todesfälle an der Krankheit bis auf $8{,}6^0/_{000}$ statt. Die Zahl bleibt erhöht, wobei von 1845—1847 der gleichzeitig herrschende Scharlach das Ergebnis etwas unsicher macht. Im Jahre 1849 setzt die, wie auch der gleichzeitige Beschreiber *Bohn*[13]) sagt, „furchtbare Epidemie" ein, für die er von 1849 bis Mitte 1858 die monatlichen Zahlen der Todesfälle gibt. Seine Zahlen für Croup stimmen recht gut mit denen der von mir sonst benutzten Statistik für Bräune überein. Irrtümer bei den Todesfallmeldungen seien hier selten. — Die Epidemie erhebt sich 1850 bis zu der gewaltigen Höhe von $35{,}1^0/_{000}$ Todesfällen, worauf die Zahlen absinken und 1854 und 1855 einen niedrigen Stand haben, der aber doch noch die meisten Jahre vor 1842 übertrifft. *Bohn* findet, daß auch die damaligen noch höher sind als die von *Jurine* für Genf und von

Hünerkopff für Berlin 1838—1847 (berechnet auf die Gesamtzahl der Verstorbenen), obwohl diese die Pseudomembranen als nicht wesentlich für die Croupdiagnose erachten, also den Begriff weiter fassen.

Zur Beurteilung des Wertes der Statistik gegenüber den Berichten ist es wichtig, festzustellen, daß diese äußerst schwere und wichtige Epidemie keinen Beschreiber gefunden hätte, wenn sie sich nicht in den 50er Jahren wiederholt hätte.

Beachtenswert ist noch *Bohns* Bemerkung, daß das Auftreten im frühen *Kindesalter* besonders unter den deutschen Ärzten einst bezweifelt oder als seltene Annahme betrachtet worden sei; jetzt wichen sie in diesem Punkte nicht mehr von den Franzosen ab. Dies stimmt mit den von mir bereits früher[2]) veröffentlichten Zahlen überein, die zeigen, daß die Todesfälle an Halskrankheiten im 18. Jahrhundert hauptsächlich das mittlere und höhere Alter betrafen, genau wie es jetzt mit den Erkrankungsfällen an *Plaut-Vincent*scher Angina ist. Für diese Krankheit habe ich genaue Untersuchungen durch *Wolf Gärtner*[14]) sowie durch *Briese*[15]) machen lassen, die zu diesem Ergebnis kamen, das auch von *Hage*[16]), *Nestle*, *Heck*, *Rahnenführer* festgestellt ist. Es ist also wohl anzunehmen, daß von den wenigen kleinen Epidemien von Angina maligna im 18. und in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts ein beträchtlicher Prozentsatz *Plaut-Vincent*sche Angina war, die damals, wenn man die Zahl der Todesfälle[2]) bedenkt, schlimmer als heute aufgetreten sein muß. Dazu kommen noch die Fälle von skorbutischer Gangrän, auf die *Gerhardt* 1883 besonders aufmerksam machte[12]) und die im 18. Jahrhundert häufiger gewesen sein dürften als heutzutage.

Ob diese Vorepidemie den ganzen Osten Deutschlands heimgesucht hat, ist nicht festzustellen. Breslau, für das Zahlen für 1851/52 vorliegen, zeigt nichts davon. Dagegen hat *Berlin* eine deutliche Erhebung von 1850—1854, allerdings nur bis $8{,}8^0/_{000}$; gleichzeitige Beschreibungen scheinen zu fehlen. — *Hamburg* hat keine Vermehrung, auch *Braunschweig* kaum (nur 1857 auf 6,3), auch in *Halle* ist sie nur unbedeutend. Dagegen ist die Steigerung in *Erfurt* nicht zu verkennen und auch die Kurve von *Plauen* zeigt ab 1854 Erhebungen, wie sie seit fast 30 Jahren nicht mehr vorgekommen sind. Wie relativ frei *München* und *Würzburg* waren, zeigen die Zahlen der Tabelle; und auch die anderen bei *Hirsch* angeführten bayrischen Epidemien in den Dörfern Külsheim und Humprechtsau waren zwar schwer, aber doch zu sehr lokal, um hier in Betracht zu kommen.

Karlsruhe hat 1855 einen geringen Anstieg auf 8,8. In Baden sind die Zahlen für Croup allein 1852—55: 3,26; 3,00; 3, 35; 3,30. Die Vermehrung durch Anginen dürfte gering sein; in Karlsruhe, wo ich sie mitzählen könnte, starben 1830—1855 jährlich 8 Personen an Croup und nur 0,3 an Anginen. Auch der Anstieg in *Straßburg* (1858 auf 7,3)

ist unbedeutend und zu kurz, um mit den Epidemien in Königsberg und Berlin vergleichbar zu sein. *Basel* zeigt nichts; *Paris* hatte nach dem Anstieg von 1847 niedrige Zahlen; erst 1855 ist eine etwas größere Vermehrung zu bemerken, die *Isambert*[17]) als Epidemie beschrieben hat. Diese Schilderung ist besonders wichtig, weil sie zeigt, wie notwendig eine Ergänzung der Berichte durch die Statistik ist. In der gesamten Literatur wird sie als Beweis dafür angeführt, daß damals die Seuche zunächst in Frankreich aufflackerte, um sich von da aus über die Welt zu verbreiten. Dabei schreibt aber *Isambert* selbst sehr vorsichtig: L'année 1855 a été signalée par des cas si nombreux d'angine couenneuse, qu'en bien des endroits, il a fallu reconnaitre à cette maladie un caractère épidémique. Paris n'a pas été plus épargné que les départements. — Und sieht man erst die bisher immer vernachlässigten *Zahlen* an, so fragt man sich, ob die Erhebung auf 9,3 (Croup + angines de toute nature) wirklich so groß war, um dieser Seuche eine solche Bedeutung zuzuschreiben, namentlich wenn man den enormen Anstieg in Königsberg vergleicht. Dabei ist dieser früher als in Paris; wenn also hier wirklich ein Zusammenhang sein sollte, müßte die Krankheit aus dem Osten nach dem Westen gewandert sein. In *England* wurden in den Annual reports of the Registrar general die Fälle von Diphtherie und Cynanche maligna bis 1858 in den Haupttabellen zusammen mit denen für Scharlach gemeldet, können jedoch nach einer supplementary table getrennt werden. Quinsy (Quinsey, Halsbräune) und Croup sind schon früher gesondert angeführt; andere Bezeichnungen kommen nicht in Betracht. Angina dürfte bei den angegebenen mitgezählt sein. Daraus ergibt sich folgende Tabelle für die absoluten Zahlen und, für Diphtherie, Cynanche, Quinsy und Croup insgesamt, für die Sterblichkeit auf 10 000 Einwohner in England und Wales:

Tabelle III.

	Diphtherie	Cynanche maligna	Quinsy	Croup	Zusammen	Auf 10 000 Einwohner
1848	—	—	569	3777	—	—
1849	—	—	459	4038	—	—
1850	—	—	473	4322	—	—
1851	—	—	369	4180	—	—
1852	—	—	391	4058	—	—
1853	—	—	421	3660	—	—
1854	—	—	345	3998	—	—
1855	186	199	374	4419	5 178	2,76
1856	229	374	416	5207	6 226	3,28
1857	310	1273	485	5279	7 347	3,82
1858	4836	1770	623	6220	13 449	6,93
1859	9587	597	426	5636	16 246	8,23
1860	5212	376	319	4380	10 287	5,18

Man sieht, daß 1858 eine sehr starke Zunahme der Diphtherie begann, die sich im folgenden Jahre noch fortsetzte und 1860 absank. Es ist nicht anzunehmen, daß eine Verwechslung mit Scharlach vorliegt; im Gegenteil könnte es bei der auffallenden Zunahme des Scharlachs, die die Zahlen bis mindestens 1850 weit übertrifft, sein, daß wohl noch viele „Scharlach"fälle der Diphtherie zugerechnet werden müßten. — Auch die Berichte sprechen für eine enorme Steigerung der Krankheit infolge Einschleppung und für das Aufsehen, das dies erregt hat. *Farr* (XXIII. Ann. report S. 183) ist der Meinung, daß die Krankheiten sich entwickeln wie die Lebewesen und spricht von der Fruchtbarkeit der Natur in der Hervorbringung neuer Krankheiten; auch aus früherer Zeit gebe es Beispiele schwerer Diphtherieepidemien in Italien und Spanien. Nach *Hirsch*[1]) trat die Seuche im Jahre 1857 auf, „angeblich aus der Normandie eingeschleppt." Der französische Ursprung der Krankheit ist wohl möglich, doch kann sie ebensogut von der Ostsee her eingeschleppt sein. Sie verbreitete sich in den beiden folgenden Jahren bis an die schottische Grenze hin und ließ 1860 nach. — Was die Alterssterblichkeit anbelangt, so starben 1855—1860 an Diphtherie und Cynanche maligna im 1. Lebensjahre 2133; im 2.—5. 10 578; im 5.—15. 9592; im 15.—25. 1379; in den folgenden 1267. Wie in Hamburg bei der ersten Einschleppung[19]) und in Königsberg (siehe unten), so ist auch hier das Säuglingsalter auffallend stark betroffen. Die Verteilung der Todesfälle auf die Altersstufen 0—5 und 5—15 Jahre ist die gleiche in den Seuchenjahren 1858—1860 wie in den folgenden Jahren und in den Jahren 1881—1890; im ersten Fall sind die Zahlen 2,5 : 1, im zweiten 2,3 : 1, im dritten 2,6 : 1 (Berechnung auf 10 000 Lebende jeder Altersklasse). — Für *London* sind die Zahlen für Diphtherie und Cynanche maligna erst ab 1859 angegeben, so daß ein Vergleich mit früheren Jahren nicht möglich ist.

Auch *Amerika* wurde von 1856 an nach *Hirsch* von der Krankheit heimgesucht.

In *Skandinavien* sind nach *Almquist* ebenfalls in den Küstenstädten beträchtliche Erhebungen vorhanden, z. B. in Helsingborg 1852. Dann tritt mit dem Ende dieses Zeitraumes in Finnland die Diphtherie mit voller Macht auf, und zwar zuerst in Helsingfors 1858; die Zahlen für das ganze Land, die bereits 1853 zu steigen begannen, erreichen 1860: $20{,}89^0/_{000}$ und halten sich längere Zeit auf dieser Höhe. Aber auch diese Epidemie ist später als der Anstieg in Königsberg, der schon 1849 beginnt.

Unter den 1834—1859 in *Dorpat* herrschenden Epidemien sind bei *Huebner* wohl Masern, Ruhr, Cholera, aber nicht Diphtherie oder Croup aufgezählt.

C. Die Hauptepidemie.

I. Anstieg.

Nachdem in *Königsberg* in den Jahren 1854 und 1855 die Krankheit einen niederen Stand innegehabt hatte (Tabelle II), begann sie wieder heftig aufzutreten im Jahre 1856, und zwar nach *Bohn*[13]) genau mit dem Anfang des Jahres, besonders aber von August an. Die Sterblichkeit stieg auf 12,7$^0/_{000}$, im folgenden Jahre auf 23,7, sank dann etwas ab, um gleich wieder anzusteigen und 1863 die enorme Zahl von 40,1 zu erreichen. — Für die nächsten 11 Jahre fehlen leider die Angaben. — Von Interesse ist die Altersverteilung, die *Bohn* für die poliklinischen Fälle gibt: Es standen im nachfolgend angegebenen Lebensjahre:

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
5	23	9	12	9	5	2	2	2	7

Die Verteilung entspricht also ungefähr der heute beobachteten (weiteres vgl. später bei Hamburg).

Für andere, im Osten gelegene Städte liegen Berichte vor über *Danzig*, wo sie *Hirsch*[1]) selbst erlebt hat; *Greifswald*[33]) wurde um 1863 und besonders von 1864 an stark heimgesucht, auch *Rostock*[34]) hatte um diese Zeit eine schwere Epidemie. Zahlen sind für ostdeutsche Städte nur für *Breslau* ermittelt und auch diese erst von 1863 an. Die Zahl von 6,8$^0/_{000}$ in diesem Jahre ist im Vergleich mit Königsberg und Berlin in diesem Jahre, ja selbst im Vergleich mit Zahlen aus früheren Jahrzehnten nicht hoch, sinkt schnell wieder ab und erhebt sich erst in den 80er Jahren beträchtlicher. In *Berlin*[5]) wurde noch im November 1861 ein einzelner Fall von Diphtherie ausführlich mitgeteilt. Im November 1862 wurde die Krankheit, die sich in Eiche, 2 Meilen von der Stadt entfernt, Ende September gezeigt hatte, erwähnt und berichtet, daß sie gegenwärtig auch in Berlin herrsche[18]). 1863 stiegen die Todesfälle auf 13,9$^0/_{000}$; in den folgenden Jahren sanken sie wieder und es wurde dann auch in der Medizinischen Gesellschaft bei Erwähnung angeblicher Erfolge der Behandlung bemerkt, daß seit Sommer des Jahres 1864 alle Diphtherien heilen, da, wie immer beim Abnehmen von Epidemien, die Formen milder werden. 1868 folgte ein enormer Anstieg auf 22,3$^0/_{000}$, 1869 waren es 16,7, dann sank die Zahl, hielt sich aber noch immer mindestens doppelt so hoch wie in der früheren Zeit. Eine Zusammenstellung der Berichte s. bei *Seligmann*[5]); aus ihnen ist der furchtbare Eindruck zu ersehen, den die Seuche auf Ärzte und Publikum gemacht hat. Wenn aber *Zülzer* schreibt, daß keine andere deutsche Stadt in derselben Ausdehnung betroffen worden sei, so ist dies nicht richtig, wie aus den Zahlen für Königsberg hervorgeht; und auch andere nordostdeutsche Städte dürften schwerer gelitten haben. Die Diphtherie ist hier heftiger, und wie sich gleichzeitig erweist, auch diesmal *früher* aufgetreten als in Berlin.

Von anderen Küstenstädten hatte *Lübeck* von 1857—1861 fast keine Diphtherie; es starben von 10 000 Einwohnern an häutiger und brandiger Bräune (ohne Croup) 1857: 0,97; 1858: 0,32; 1859: 0,32; 1860: 1,27; 1861: 1,57. Dann fehlen zunächst die Zahlen.

In Stettin beginnt die Möglichkeit der Erlangung von Zahlen erst später; sie sind für 1869: 4,8; 1870: 3,3; 1871: 13,0; 1872: 6,7; 1873: 4,7; 1874: 8,8.

In *Hamburg* ist in derselben Zeit wie in Berlin, wohl 1862 beginnend, 1863 sich fortsetzend, ein Anstieg (bis 8,2) nachzuweisen, der allerdings nicht so stark ist wie in Berlin. Die Epidemie ist in einer auf meine Veranlassung unternommenen Arbeit von *Sarninghausen*[19]) genau untersucht; es starben damals auf 10 000 Lebende der betreffenden Altersklasse:

	0—1	1—5	5—15	15—25	25—70	50—70	üb. 70 Jahre
1860—1871	36,78	45,62	10,71	0,9	0,63	0,96	2,56
1872—1896	18,1	43,8	12,8	0,7	0,3	0,1	0,1

Die zweite Zahlenreihe stammt von *Reiche*. Auch hier zeigt sich eine ähnliche Altersverteilung in der Zeit des Anstieges der Seuche wie später. Nur die Säuglinge sind stärker betroffen, man könnte annehmen, daß sie in der zweiten Periode durch ererbte Immunität besser geschützt waren; jedoch ist eine Entscheidung darüber nur möglich, wenn diese Zeit nach Lebensmonaten aufgezählt ist, wie die Untersuchungen von *Schütz* und *Fischer*[20]) ergeben haben. Vom 2. Lebensjahre an spricht die Altersverteilung dafür, daß die geringere Sterblichkeit vom 5. Lebensjahre ab nicht auf einer in noch früherer Jugend erworbenen Immunität beruht; denn sonst könnte sie in der ersten Periode, wo weniger Gelegenheit zur Erlangung der Immunität gewesen war, nicht ebenso sein wie in der zweiten. Das gleiche gilt für Königsberg. Bezüglich *Altona* lagen mir die handschriftlichen amtsärztlichen Berichte und gedruckte Tabellen über „die in dem Herzogtum Holstein im Jahre .... vorgekommenen Krankheiten usw." vor; auch die Untersuchungen von *Hanssen*[40]) gehören hierher. In ersteren werden Halsaffektionen bis 1861 nur bei Gelegenheit von Scharlachepidemien erwähnt; es findet sich keine Andeutung einer diphtherieähnlichen Krankheit. Im Spätsommer 1862 (also wieder gleichzeitig mit Berlin) trat Diphtheritis auf; 155 Fälle mit 36 Todesfällen (7,2 $^0/_{000}$) wurden gemeldet, wobei die Ärzte öfters unsicher waren, was sie zur Anzeige bringen sollten. Offenbar wurde sofort die Meldepflicht eingeführt, denn nunmehr erscheint der Name zum erstenmal in den gedruckten Listen über Holstein, was mit den Angaben *Hanssens* von dem Wiederauftreten nach langer Zeit übereinstimmt. Holstein hatte 838 gemeldete Erkrankungs- und 177 gemeldete Todesfälle. Im nächsten Jahre stiegen in Altona die Erkrankungs- und Todesfälle noch etwas an, doch „das Interesse nahm ab", was ebenfalls darauf hindeutet, daß im Vorjahr die Krankheit etwas Neues war; 1863 waren es 8,5; 1864 7,5$^0/_{000}$. Für Kiel lassen sich aus dem Material die Zahlen nicht berechnen, da auch der Landkreis einbegriffen ist. *Kopenhagen* wurde erst 1863 und stärker 1864 befallen, was, wenn die Verbreitung auf diesem Wege erfolgt ist, auch für die Langsamkeit des Wanderns der Seuche spricht.

Braunschweig zeigt zunächst noch keine Erhebung; erst 1868 ist sie zu bemerken. Dagegen geht in *Halle* 1864 — ein Jahr nach Berlin — die Zahl enorm in die Höhe und erreicht 1865: 36,3$^0/_{000}$. Auch *Erfurt* zeigt 1864 einen deutlichen Anstieg. In *Sachsen* kam die Seuche bis 1861 sicher nicht epidemisch vor[37]); *Dresden* zeigte 1862 einen gewissen Anstieg, dann breitete sie sich langsam im Lande aus. Aber erst in den siebziger Jahren spielte sie zahlenmäßig eine bedeutende Rolle. Von bayerischen Städten liegt aus dieser Zeit über *München* und *Würzburg* Material vor, das beweist, daß erst 1868 die Zahl der Diphtherietodesfälle beträchtlich ansteigt; in *Nürnberg*, wo die Statistik 1867 beginnt, setzt die Diphtherie gleich kräftig ein*). Daß gerade damals eine Neuordnung der eingegangenen Todes-

*) Die bayerische Statistik bestätigt die von *Schütz* und *Fischer*[20]) festgestellte Tatsache der hohen Diphtheriesterblichkeit der Säuglinge im 1. Lebensmonat.

ursachenmeldungen im Lande eingeführt war, dürfte für die Städte, die die Meldungen schon lange hatten, ohne Bedeutung sein. Was den Südwesten anbetrifft, so ist die Epidemie dorthin nicht oder nur mit einem unbedeutenden Ausläufer gelangt; *Frankfurt a. M.* überragt 1865 mit 6‰ immerhin etwas die folgenden Jahre. Über Offenbach schreibt *Walter* 1868, daß von 10 000 Lebenden 2,0 an Croup und Diphtherie starben (in Darmstadt 1,2, in Worms 1,2); Diphtheritis kam überhaupt in den letzten Jahren selten vor; wie auch der Croup in der letzten Zeit fast gar nicht zur Beobachtung kam, während dies früher sehr häufig der Fall war[39]). In *Stuttgart* ist die Zahl sehr gering bis 1876. *Karlsruhe* hat eine 1865/66 geringe Erhebung, ebenso Straßburg 1866 und Basel 1865. Das Beispiel Straßburgs zeigt, wie unbedeutend die Krankheit damals noch dort war, während sie im Nordosten in voller Blüte stand, und beweist, daß Frankreich als Ausgangsland nicht in Betracht kommen kann. Über den Nordwesten Deutschlands fehlt das statistische Material leider fast gänzlich; es läßt sich nur sagen, daß in *Elberfeld* 1866—1869 die Krankheit keine Rolle spielte, während sie in *Essen* bereits 1866 sehr heftig war. Noch später wurde der Rhein erreicht. In Köln war sie nach Mitteilungen von *Lent*[37]) 1862 sicher noch nicht epidemisch. In Bonn trat sie nach den Angaben *Eschbaums*[36]) und seinen Auszählungen der poliklinischen Fälle erst mit dem Jahre 1870 auf, worauf die Zahl ansteigt, bis sie 1873 und 1874 einen epidemischen Charakter annimmt. Ähnliches könnten die erst 1870 beginnenden Zahlen für Köln bedeuten. Die gesonderte Beschreibung einer Epidemie (1867 bis 1868) in Laubenheim bei Mainz[38]) zeigt, daß dieses Vorkommen isoliert war. Dieses späte Vorkommen beweist, daß die Seuche auf diesem Wege nicht aus Frankreich nach Deutschland gekommen ist; noch mehr beweisen es die Zahlen für *Paris*, die seit 1865 wieder vorliegen und ebenso niedrig sind wie vorher. Erst in den 70er Jahren wurden sie beträchtlich hoch, und zwar beginnt die Zunahme 1872 mit 6,1$^0/_{000}$; nach 1876 sind es 7,9, dann folgt das schlimmste Jahr 1877 mit 11,7. Von da an bleiben die Zahlen zwischen 7,0 und 10,0 und sinken dann staffelförmig bis 1894 (4,1), dann steil auf die folgenden Jahre ab. Dem entspricht denn auch, daß zwar Berichte vorliegen[1]), daß die Krankheit hier und dort in Frankreich vorgekommen sei, wo man sie seit längerer Zeit oder angeblich überhaupt noch nicht beobachtet habe; daß aber absolut nichts in den Berichten vorzuliegen scheint, was für eine so enorme Heftigkeit spricht, wie die Krankheit in Deutschland, namentlich im nordöstlichen, hatte. *Bertillon* bzw. *Chary*[22]) bringen Zahlen über zahlreiche französische Städte bis herab zu 50 000 Einwohnern für die Jahre 1886—1894, die auf Tabelle IV wiedergegeben sind; ein Vergleich mit den danebenstehenden zeigt, wie viel niedriger sie sind als die deutschen.

Auch in *England* hat die Krankheit erst spät wieder eingesetzt. *Bertillon*[22]) bringt für London folgende Zahlen für die Todesfälle auf 10 000 Einwohner (hier ohne Croup): 1861—1870: 1,8; 1871—1880: 1,2; 1881—1890: 2,6; 1891—1900: 5,0; 1901—1904: 2,2. Auch *Hirsch* faßt die Berichte in der Weise zusammen, daß er sagt, 1860 scheint ein Nachlassen der Seuche (in unserem Sinne der Vorepidemie) eingetreten zu sein; dann habe sie immerhin noch die Ärzte beschäftigt, nur sei das Interesse für epidemiographische Mitteilungen geschwunden. Das ist nicht richtig; denn die obigen Zahlen beweisen, daß sie nach der Vorepidemie tatsächlich sehr stark abgenommen hatten, bis in die 90er Jahre. Die schottische Epidemie von 1862—1863 (*Hirsch*) möchte ich viel eher als Ausläufer der Vorepidemie von England her auffassen, wie als Teil der Hauptepidemie, die sich nach *Hirsch* 1860 „bis an die schottische Grenze hin" ausbreitete; es wäre auch nicht einzusehen, warum eine Neueinschleppung diesmal nur nach Schottland, nicht nach England hätte geschehen sollen.

Für *Wien* ist gerade über die wichtigsten Jahre 1862—1864 nur eine Durchschnittszahl (bei *Glatter*) zu finden, die etwas höher ist als man erwartet; es starben nämlich in den Jahren 1862—1869 nach den Totenzetteln der Beschauer (ohne Gebär- und Findelhaus) 2894 Personen an Croup und Diphtheritis; in den ersten 7 Lebensmonaten 108. Ersteres wären 6,46‰₀. Nach freundlicher Mitteilung von Herrn Ministerialrat Dr. *Rosenfeld* war in Wien die häutige Bräune eine noch sehr seltene Erkrankung, als in Norddeutschland schon lange hohe Sterbezahlen an Diphtherie gemeldet wurden. Von 1865—1874 sind die Zahlen bei *Körösi* (Tabelle II) etwa ebenso hoch. Für *Prag* aber läßt sich wohl eine, wenn auch nicht bedeutende Steigerung von 1862 auf 1863 und 1864 nachweisen, die auch in ärztlichen Berichten[21]) zum Ausdruck kommt.

Bisher hat sich also gezeigt, daß die Epidemie zuerst in Königsberg nachweisbar ist und weitaus am heftigsten verläuft. Das weist auf einen Ursprung im Nordosten hin und es bleiben noch Finnland und Skandinavien statistisch zu untersuchen und die Berichte über das damalige Rußland zu verfolgen. Die *finnländischen* Zahlen, die in der erwähnten Schrift von *Almquist* seit 1841 wiedergegeben und besprochen sind, geben darüber Auskunft. Wie erwähnt, erhebt sie sich bereits 1860 plötzlich zu der enormen Höhe von 20,89‰₀, um bis mindestens 1864 sehr hoch zu bleiben. Der Beginn ist in Helsingfors 1858.

Es ist nicht sicher, ob dies ein Ausläufer der Vorepidemie ist oder ob der Anstieg dem Beginn der mitteleuropäischen Hauptepidemie entspricht, denn auch diese Zahlen sind später als der Beginn der Hauptepidemie in Königsberg, aber früher als im übrigen Europa. Jedenfalls kann, wie auch *Almquist* bemerkt, nunmehr für Schweden die Zeit von 1861—1870 als erste Diphtherieperiode gelten. In Stockholm wird 1861 die Zahl 8,4; 1862: 13,4 erreicht; in Kopenhagen 1864: 7,0; 1865: 9,2, Zahlen, die übrigens wesentlich niedriger sind als in den 80er Jahren, so daß man sagen kann, daß dieser Ausläufer schwach war. Für Christiania stimmen die Zahlen bei *Almquist* und *Körösi* (letztere auf Tabelle II in Klammern gesetzt) in einigen Jahren schlecht überein; beweisen aber sicher das eine, daß eine *schwere* Diphtherieepidemie damals nicht herrschte. Norwegen hatte nach *Johannesen* [zit. nach *Hanssen*[40])] 1861 und 1862 eine starke Steigerung.

Über *Rußland* berichtet *Hirsch*, daß schon 1853 zahlreiche Erkrankungen an Angina maligna in Moskau beobachtet wurden; 1858 und 1859 war sie schon weit über Rußland verbreitet. Die Angaben sind leider sehr unvollständig; soweit sie mir zugänglich sind, sprechen sie gegen ein häufiges Vorkommen. Sie lassen auch nach der negativen Seite keine Entscheidung zu, ob die Seuche von hier älter war als in Deutschland und hier etwa der Herd zu suchen wäre.

In *Dorpat* trat, wie erwähnt, vor 1860 eine Epidemie nicht auf.

Aus dem bisher mitgeteilten hat sich also ergeben:

1. Die Diphtherie ist zunächst in den 50er Jahren, dann anfangs der 60er Jahre in vielen Städten teilweise enorm angestiegen, im Gegensatz zu der mindestens 80 Jahre währenden Periode vorher, wo nur gelegentlich einige, stets örtlich gebliebene und fast immer ziffernmäßig wenig bedeutende Anstiege erfolgten.

2. Der Anstieg begann im Osten und breitete sich nach Westen aus. Die Vorepidemie setzt 1849 in Königsberg ein, nachdem schon vorher vielleicht eine geringere Steigerung eingetreten ist. Berlin folgt 1850, auch die Epidemie in Erfurt, vielleicht auch die in Halle und Plauen, können hierher gehören.

Die Hauptepidemie begann in Königsberg Ende der 50er Jahre; Danzig ist nach den Berichten ebenfalls betroffen. In Berlin breitete sie sich spätestens 1862 aus; in Hamburg und Altona ebenfalls, in Halle und Erfurt 1864, in Braunschweig, München und Würzburg 1868, in Nürnberg spätestens 1867, in Prag vielleicht 1863, in Kopenhagen und in Stockholm etwa um die gleiche Zeit; in Paris und London dagegen spielte sie damals keine Rolle.

Der äußerste und früheste Ort, wohin sich die Seuche verfolgen läßt, ist also Königsberg. Wenn es also nicht der Ausgangspunkt gewesen ist, muß es ihm von allen untersuchten Städten am nächsten liegen. Man kann wohl das Zentrum auch weiter östlich suchen; man kann z. B. die finnländische Epidemie als von einem solchen Zentrum ausgegangen betrachten, doch tritt die Seuche hier wesentlich später auf als in Königsberg. Auch eine weitere Verbreitung im westlichen Rußland ist nicht wahrscheinlich, da mindestens bis 1859 die Seuche in Dorpat fehlt. Polen dürfte kaum in Betracht kommen, da sonst Breslau eher verseucht worden wäre; auch in Posen und Thorn ist die Sterblichkeit niemals lange hoch. *Sicher ist aber, daß die Diphtherie sich nicht, wie man bisher geglaubt hat, von Frankreich her ausgebreitet hat.*

3. Die Gewalt der Seuche nimmt von Osten nach Westen hin ab. Keine Stadt hat auch nur annähernd so hohe Zahlen wie Königsberg; die Zahlen für Berlin und Halle sind schon zu Beginn der Epidemie höher als die in Süd- und Westdeutschland. Man muß allerdings, wenn man die Intensität einer Epidemie nach den Sterbeziffern beurteilen will, die Größe der betreffenden Stadt in Betracht ziehen. Kinderkrankheiten und auch andere Seuchen breiten sich vielfach in kleinen örtlichen Explosionen in Schulen usw. aus[24]). Ist eine Stadt klein, so sind nur wenige Möglichkeiten zu örtlichen Ausbrüchen vorhanden; die gesamte Epidemie dauert nicht lange, für diesen kurzen Zeitraum sind aber die Zahlen relativ hoch. Schon bei Masern tritt dies hervor; die Masernepidemien sind um so kürzer, je kleiner der Ort ist, wie *Schütz*[25]) nachgewiesen hat. Noch auffallender ist dies bei Seuchen mit langsamer Verbreitung. Wie nämlich bereits die ersten Seuchenstatistiker, z. B. *Bärensprung*[26]) nachgewiesen haben,, braucht eine Scharlachepidemie viel länger zu ihrer Ausbreitung als eine Masernepidemie. *Gottstein*[27]) hat versucht, dies dadurch zu erklären, daß bei ersterer die Disposition geringer sei und viele ausgestreute Keime auf einen unfruchtbaren Boden gelangten, doch konnte ich[2]) aus dem Beispiel der Pocken zeigen, daß dies nicht allein der Grund sein könne; es spielt eine wichtige Rolle die Keimzeit, die Dauer der Ausscheidung bei Rekonvaleszenten und Bacillenträgern, die Möglichkeit des Auftretens von Immunität. Was nun die Diphtherieepidemien anbelangt, so verbreiten

Tabelle IV. Es trafen Todesfälle an Di und Croup 1875 (bzw. 1877) bis 1894.

	Auf 1000 Einwohner			Auf 1000 Kinder unter 10 Jahren		Französ. Städte (nach *Chary*)	
1	Tilsit	24,65	1	Tilsit	128,3	1886—1894	
2	Bromberg	18,24	2	Bromberg	94,4	> 100 000 Einwohner	
3	Insterburg	15,85	3	Königsberg	74,1	Bordeaux	4,2
4	Halle	15,28	4	Stettin	70,1	Le Havre	4,9
5	Plauen	15,04	5	Potsdam	67,5	Lille	5,5
6	Königsberg	14,40	6	Danzig	66,9	Lyon	5,4
7	Stettin	14,00	7	Halle	64,8	Marseille	13,5
8	Memel	13,93	8	Berlin	64,3	Nantes	3,9
9	Beuthen	13,83	9	Posen	56,2	Nizza	7,3
10	Danzig	13,81	10	Charlottenburg	42,4	Reims	6,4
11	Dresden	13,35	11	Kiel	48,7	Roubaix	6,1
12	Dortmund	13,18	12	Dortmund	48,2	Rouen	6,5
13	Berlin	13,14	13	Erfurt	47,4	St. Étienne	5,7
14	Magdeburg	11,84	14	Thorn	47,1	Toulouse	3,1
15	Potsdam	11,65	15	Frankfurt	45,3	50—100 000 Einwohner	
16	Braunschweig	11,58	16	Hannover	44,9	Amiens	5,4
17	Freiburg	11,40	17	Breslau	42,9	Besançon	4,3
18	(Mühlhausen)	11,30	18	Cassel	42,7	Brest	7,3
19	Charlottenburg	11,19	19	Krefeld	40,0	Calais	4,0
20	Stuttgart	11,13	20	Münster	39,0	Dijon	2,0
21	Chemnitz	11,12	21	Bochum	37,3	Grenoble	12,4
22	Posen	10,89	22	Essen	36,3	Limoges	3,5
23	Erfurt	10,72	23	Beuthen	35,7	Le Mans	6,5
24	Nürnberg	10,46	24	Koblenz	33,9	Montpellier	6,8
25	München	10,38	25	Altona	33,3	Nancy	2,0
26	Essen	10,26	26	Bonn	32,5	Nîmes	3,6
27	Krefeld	10,16	27	Köln	32,4	Orleans	4,6
28	Bochum	10,14	28	Barmen	30,9	Rennes	5,7
29	Leipzig	10,04	29	Trier	29,8	St. Denis	5,7
30	Kassel	9,28	30	Elberfeld	29,4	Toulon	5,0
31	Lübeck	8,75	31	Aachen	27,8	Tourcoing	7,9
32	Hannover	8,69	32	Düsseldorf	20,9	Tours	3,9
33	Augsburg	8,67	33	Wiesbaden	20,9	Troyes	5,4
34	Breslau	8,55					
35	Barmen	8,24					
36	Frankfurt	8,23					
37	Mainz	7,92					
38	Thorn	7,76					
39	Altona	7,75					
40	Münster	7,69					
41	Straßburg	7,66					
42	Elberfeld	7,65					
43	Bonn	7,60					
44	Hamburg	7,57					
45	Würzburg	7,52					
46	Kiel	7,12					
47	Köln	7,12					
48	Liegnitz	7,02					
49	Aachen	6,30					
50	Koblenz	5,94					
51	Trier	5,90					
52	Düsseldorf	5,16					
53	Mannheim	5,13					
54	Karlsruhe	5,11					
55	Bremen	4,31					
56	Wiesbaden	3,99					

sie sich nicht so schnell wie die Grippe oder auch die Masern, welch letztere im Laufe von 3 Vierteljahren eine mittelgroße Stadt durchseuchen, sondern haben eher Ähnlichkeit mit dem Scharlach. Allerdings kommen auch hier gelegentlich einzelne steile Anstiege vor; solche sind jedoch auch bei Scharlach beschrieben, z. B. von *Cristiani* und *Gautier*[28]) in Genf. Damit stimmt auch die relative Langsamkeit der Ausbreitung über ganze Länder überein, die ganz anders ist wie z. B. die Grippe[29]).

In Tabelle IV links ist die Sterblichkeit in den wichtigsten deutschen Städten im Durchschnitt der 20er Jahre 1875—1894 berechnet.

Ein Blick darauf ergibt, wie die Gewalt der Seuche von Osten nach Westen abnimmt. Dies gilt nicht nur für das erste Auftreten der Seuche, sondern auch für die spätere Zeit.

Daraus ersieht man deutlich, wie zunächst fast nur nordostdeutsche Städte kommen, dann im allgemeinen mittel- und süddeutsche, unter den niedrigen Zahlen überwiegen die rheinischen. Auch die außerdeutschen Städte haben mit wenigen Ausnahmen niedrigere Zahlen [*Chary*[22])]. Über 10 $^0/_{000}$ haben nur: Christiania (14,1), Marseille (13,5), Grenoble (12,4), Budapest (11,7), Wien (11,0).

Man könnte aber vermuten, daß die Sterblichkeitsziffer einer Stadt für Diphtherie wesentlich beeinflußt ist durch ihren *Kinderreichtum*. Infolgedessen habe ich die absoluten Zahlen der D phtherietodesfälle für die preußischen Städte auch berechnet auf die Kinder bis zu 10 Jahren; da sie in höherem Alter selten sind, ist der entstehende Fehler klein. Das Ergebnis ist auf Tabelle IV Mitte verzeichnet. Man sieht, daß sowohl die Reihenfolge als auch die Unterschiede dadurch nur unbedeutend geändert werden.

Auch das *Klima* könnte zur Erklärung herangezogen werden. Aber andere nördlich gelegene Städte und Länder, wie Stockholm, Christiania, Kopenhagen, Schweden, Norwegen, Dänemark haben eine relativ geringe Mortalität, nämlich in den Jahren 1875 (bzw. soweit vorhanden: siehe Tabelle V) bis 1894: 8,5; 11,9; 8,3; 6,9; 7,4; 3,5 $^0/_{000}$; umgekehrt beträgt sie in Marseille 13,5 $^0/_{000}$. Außerdem ist die Diphtherie nicht an die kalten Monate gebunden, sondern tritt auch im Sommer schwer auf. Ich möchte den Einfluß des Klimas nicht vollständig leugnen, und es wäre sehr interessant, eine Korrelation zu berechnen; doch dürfte sie nur gering sein.

Auch an die *soziale Lage* kann man als Ursache der größeren Diphtheriesterblichkeit denken. — Tatsächlich sind unter den am meisten betroffenen Städten manche, deren Bevölkerung zum beträchtlichen Teile den unbemittelten Kreisen angehört; aber auch unter den wenig betroffenen sind solche. Liegen Städte nahe beisammen, so haben sie ohne Rücksicht auf ihre Wohlhabenheit auch ungefähr die gleiche Zahl von Diphtherietodesfällen, wie man am besten an dem Beispiel von Berlin, Charlottenburg und Potsdam erkennen kann. Auch die sehr geringe Diphtheriesterblichkeit in Irland und seinen Städten (Tabelle VI) spricht gegen den *Einfluß der sozialen Lage*. Was einzelne Stadtviertel betrifft, so zeigt die Zusammenstellung von *Reiche*[30]), daß gerade in bezug auf die Sterblichkeit an Diphtherie kein Unterschied zwischen Armen und Reichen ist und da einzelne entgegenstehende Angaben durch Nicht-

berücksichtigung der Kinderzahl entstanden sind. — Die Erkrankungsziffer, auf die sich unsere Zahlen nicht beziehen, sei hier außer acht gelassen.

Da alle Erklärungen versagen, darf man wohl vermuten, daß die Seuche *mit der Entfernung von ihrem Entstehungsherde abnimmt.* Ähnliches ist auch von anderen Krankheiten bekannt; so sollen z. B. die Pocken in der Schweiz in degenerierter Form vorkommen[31]). Für die Masern vermutet *Schütz*[25]) ebenfalls eine Abnahme mit der Entfernung von östlichen Ländern. Wenn es bei der Grippe nicht zu-

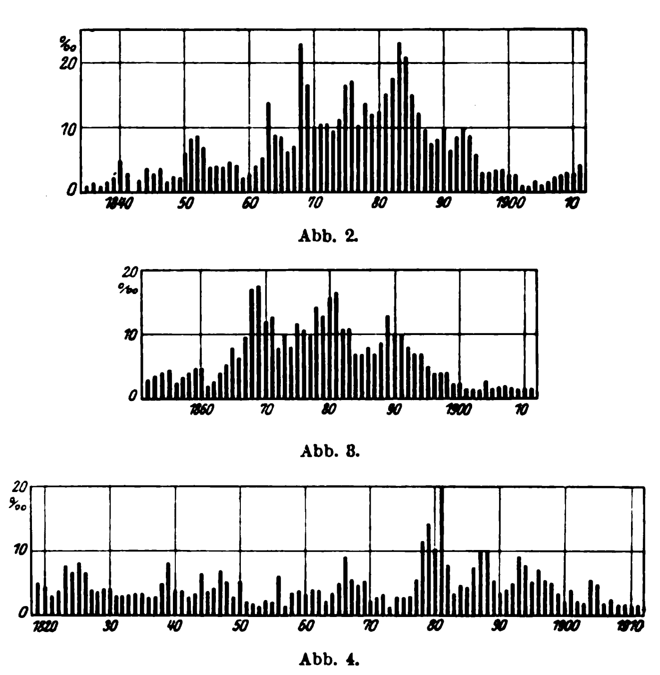


Abb. 2.

Abb. 3.

Abb. 4.

trifft, so mag dies mit ihrer viel schnelleren Ausbreitungsweise zusammenhängen. Aber bei der langsamen Wanderung der Diphtherie ist jene Annahme wohl gestattet; und die Variabilität ihrer Erreger, die so groß ist wie bei keiner anderen wichtigen Krankheit, gibt ebenfalls einen Hinweis. Ein Analogon ist z. B. auch in der Abschwächung des Dansyzbacillus bei fortgesetzter Rattenpassage zu sehen. Auch Milzbrand schwächt sich im Tierkörper ab[41]).

Aus der Wanderung und dem Milderwerden nach Westen hin sind die *Typen* zu erklären, die sich bei der Betrachtung der einzelnen Städte darbieten. Der nordostdeutsche Typus, der von Königsberg (Abb. 1) bis Berlin (Abb. 2) und weiter reicht, zeichnet sich durch eine bedeutende, 1862 beginnende und lange dauernde Acme der Hauptepidemie aus.

In Bayern (Beispiel München, Abb. 3) beginnt die Erhebung später und ist niedriger. Noch später sind die sächsischen Städte von einer schweren Epidemie befallen. Im Südwesten (Beispiel Straßburg, Abb. 4) läuft die Welle spät und niedrig aus

II. Nachschübe und Ausgang.

Die Zahlen und Abbildungen zeigen also, daß in den 50er Jahren eine Vorepidemie sich ausgebreitet hat, die überall, mit Ausnahme von Königsberg, nach kurzer Zeit wieder erloschen, und auch hier mindestens sehr tief abgesunken ist. Dann beginnt die Hauptepidemie, die sich anfangs der 60er Jahre stark, noch mehr als die vorige ausbreitet und einen sehr breiten Gipfel hat, lange dauert und erst um 1895 erlischt. Es fragt sich nun, ob diese Hauptepidemie vielleicht auch aus einzelnen kürzeren Teilen besteht, die nur nicht so stark abgesunken sind wie vor 1860, sondern bei denen die Nachschübe so schnell gefolgt sind, daß das Wellental teilweise verwischt wurde; die aufflackernden Zacken in den Kurven der einzelnen Städte scheinen darauf hinzudeuten.

Die Verhältnisse bei der ersten Periode liegen ziemlich einfach und darum ist es möglich, mit dem geringen, zu ihrer Erforschung zur Verfügung stehenden Material auszukommen. Um die komplizierteren Verhältnisse der Folgezeit richtig zu erklären, ist größeres Material nötig. Solches steht für Deutschland erst von 1875 an zur Verfügung, das in Tabelle V zusammengestellt ist.

Ferner sind einzelne skandinavische Städte nach *Almquist* und den Mitteilungen des statistischen Amtes, die schwedischen Städte nach *Daverti* und Paris angeführt; in Tabelle VI eine Reihe Städte und Länder nach *Chary.*

Man sieht nun aus dieser Tabelle, namentlich wenn man von jeder Stadt eine graphische Darstellung macht, daß im Jahre 1881 oder kurz nachher die Diphtheriesterblichkeit in zahlreichen Städten zunimmt: Königsberg 1881; Berlin 1881; Halle 1883; Erfurt 1884; Hamburg 1884; Leipzig 1883; Plauen 1883; Breslau 1883; Nürnberg 1885; Frankfurt 1887 usw. Die westdeutschen Städte dagegen haben eine Erhebung erst um das Jahr 1890: Köln 1891; Bonn 1892; Koblenz 1891; Mainz 1889; Aachen 1893. Man kann danach vermuten, daß um 1881 vom Osten aus eine neue Welle entstanden ist, die sich langsam ausgebreitet und erst im Laufe von Jahren Deutschland überflutet hat. — Allerdings haben die rheinischen Städte auch Mitte der 70er Jahre einen Höhepunkt; dieser dürfte jedoch ein Überrest der ersten Welle sein, die um diese Zeit nicht überall im Westen schon erloschen war. — Auch eine Anzahl außerdeutscher Städte hat zu Beginn der 90er Jahre eine auffallende Erhebung.

Tabelle V.

	Königsberg	Memel	Tilsit	Insterburg	Danzig	Thorn	Posen	Bromberg	Berlin	Potsdam	Breslau	Charlottenburg	Beuthen	Dresden	Leipzig
1875	10,6	9,6	25,3	—	13,2	—	7,4	4,5	16,8	8,0	5,7	12,0	9,8	7,3	14,0
1876	27,4	16,7	43,0	—	22,1	—	6,2	9,0	17,7	9,8	6,7	21,3	14,5	7,9	—
1877	15,9	18,9	23,6	39,1	20,0	—	14,3	7,61	10,8	17,7	6,0	—	14,1	9,6	5,8
1878	20,6	19,4	31,7	19,1	27,7	16,2	11,2	9,6	13,9	8,6	4,0	16,2	11,8	10,3	8,9
1879	14,9	20,8	28,9	19,1	24,1	4,6	4,3	18,3	12,7	8,1	3,9	13,4	10,6	7,4	8,8
1880	12,7	19,7	26,6	11,7	26,3	10,2	5,6	16,3	12,9	4,1	5,0	4,6	20,2	12,4	6,8
1881	18,6	20,6	30,6	17,5	13,9	14,6	5,1	15,2	15,6	8,9	5,7	5,6	18,8	17,1	4,8
1882	24,0	22,9	20,5	2,5	10,7	8,2	9,3	12,0	18,2	7,6	5,8	9,3	8,6	23,5	7,4
1883	19,1	12,0	21,5	15,0	10,2	11,9	8,9	23,2	24,2	16,9	11,2	12,2	5,9	21,2	17,8
1884	16,2	14,4	18,2	30,0	9,3	14,9	9,6	22,2	21,1	22,6	8,1	18,8	15,9	19,8	23,3
1885	19,1	16,5	25,5	15,4	15,4	16,5	7,8	38,8	15,5	15,2	7,3	24,4	17,2	14,0	13,3
1886	10,1	17,7	41,7	35,9	12,7	13,2	7,0	26,8	12,6	11,7	9,2	32,9	24,9	16,7	10,6
1887	11,6	14,1	17,1	19,4	14,2	11,6	9,5	22,7	10,1	8,3	16,1	11,9	27,9	13,0	12,2
1888	7,9	3,8	8,7	21,3	8,8	7,8	7,3	37,4	7,6	14,8	15,8	2,3	6,0	10,3	9,2
1889	13,3	11,1	20,3	12,0	10,1	2,3	18,4	43,5	8,6	11,2	12,0	3,1	12,4	10,1	10,0
1890	12,1	8,3	22,6	20,3	8,5	4,9	24,5	15,1	10,2	12,6	11,2	4,1	14,7	9,2	5,9
1891	5,6	9,3	31,9	9,4	6,8	2,9	13,3	9,8	6,8	9,0	9,5	4,7	9,2	9,1	6,5
1892	7,8	5,1	26,6	12,8	7,8	2,5	22,3	9,3	8,7	10,9	7,4	8,7	11,7	13,0	10,7
1893	10,7	7,7	9,4	10,5	8,2	7,7	18,2	15,4	10,1	16,5	11,6	13,6	13,2	12,2	10,6
1894	9,7	9,7	19,2	6,0	6,2	5,1	7,5	8,0	8,7	10,5	8,7	4,3	9,2	11,2	8,4
1895	5,0	6,8	5,4	11,9	3,6	5,3	7,5	6,5	6,0	1,7	6,5	3,5	8,1	5,1	8,0
1896	5,2	3,1	6,6	15,2	3,0	4,9	5,2	6,4	3,4	3,7	3,3	1,8	2,9	3,1	6,5
1897	4,2	13,6	11,4	12,5	6,4	4,5	3,6	7,7	3,2	5,0	2,5	3.6	4,4	3,1	3,0
1898	1,0	9,4	14,1	8,6	6,4	3,1	2,5	4,5	3,8	5,4	2,3	4,3	3,7	2,3	3,2
1899	0,9	3,1	11,2	3,9	2,4	1,2	4,4	8,4	3,7	4,5	2,3	4,1	2,0	2,3	2,3
1900	2,0	4,0	7,1	3,3	3,4	2,8	5,0	6,2	3,0	1,4	1,2	2,6	5,1	1,5	2,4
1901	1,7	3,0	5,4	5,7	3,3	3,4	4,0	10,6	2,7	3,0	1,7	1,1	3,0	1,4	2,3
1902	11,5	3,4	4,1	3,8	2,8	4,7	2,8	9,4	1,2	3,2	2,0	1,0	2,0	1,5	2,6
1903	6,1	3,4	2,9	2,4	2,6	3,7	2,4	8,0	1,2	2,1	2,2	0,6	6,2	1,5	3,2
1904	4,3	2,4	2,0	2,0	3,1	1,0	3,0	4,3	1,7	0,5	1,9	1,3	6,7	2,0	3,9
1905	1,9	1,5	5,1	2,8	5,4	2,2	3,3	4,6	1,5	0,3	2,0	0,7	2,2	1,5	2,8
1906	1,5	1,4	3,7	2,4	6,0	3,9	6,1	1,5	1,7	2,8	2,4	0,7	2,5	2,6	2,7
1907	1,3	0,5	2,6	5,1	3,2	3,2	6,1	0,7	2,2	1,3	2,2	0,8	3,2	3.2	2,0
1908	0,8	1,0	0,5	1,4	2,9	5,8	6,8	2,7	2,7	0,2	1,7	1,7	2,9	3,7	2,6
1909	0,7	4,3	1,5	0,3	2,8	4,0	5,1	1,6	3,2	1,1	1,5	1,1	2,3	2,9	1,9
1910	0,8	3,3	1,0	0,6	1,7	1,1	5,1	3,1	3,4	1,8	1,3	2,5	2,5	2,7	2,9
1911	0,9	2,3	1,8	0,9	1,6	1,3	2,7	3,6	4,3	0,6	1,3	3,3	1,5	2,3	2,0

Im Nordosten Deutschlands, wo die Welle zuerst beginnt, senkt sie sich auch zuerst. In Königsberg tritt nach 1882 dauerndes Sinken ein; in Memel mindestens nach 1886; in Danzig nach 1880 oder mindestens nach 1887; in Bromberg nach 1889; in Thorn nach 1885; in Berlin nach 1884; nur in Tilsit erst nach 1892 und in Posen erst nach 1893.

Um das Sinken richtig beurteilen zu können, wurden die einzelnen Jahre mit dem Durchschnitt der Jahre 1875—1894 verglichen und auf

Tabelle V.

Chemnitz	Plauen	Halle	Erfurt	Magdeburg	Braun-schweig	Hannover	Kassel	Stettin	Lübeck	Kiel	Altona	Hamburg	Bremen	Münster	Dortmund	Essen
—	20,5	15,5	8,1	14,5	—	18,0	16,0	13,0	—	—	14,3	8,8	—	3,4	40,9	11,3
—	13,5	24,6	12,7	13,1	—	4,8	11,5	11,9	—	—	7,0	6,5	—	3,1	20,0	7,9
12,3	19,7	17,5	18,1	10,5	8,7	5,3	7,5	19,1	9,6	12,7	3,7	5,0	3,8	2,5	34,6	5,8
8,1	20,5	13,6	10,2	8,6	8,5	6,5	7,2	14,8	1,9	8,6	4,1	6,6	3,2	2,5	12,3	9,2
10,2	11,6	7,8	9,3	6,9	9,0	3,0	6,5	7,9	5,4	5,2	5,8	6,8	5,1	10,0	10,4	5,6
6,3	3,1	9,0	6,6	4,5	5,2	2,8	5,5	9,6	8,6	4,8	7,1	7,0	5,7	18,3	10,4	9,5
9,7	3,4	9,9	11,7	11,7	5,8	7,5	5,0	10,4	4,4	6,0	5,9	6,8	2,5	14,3	5,0	19,3
24,2	9,8	9,9	6,2	17,0	11,6	16,2	4,6	3,9	10,2	2,9	4,8	6,9	2,3	6,7	6,5	15,3
20,9	19,4	24,0	5,9	14,9	13,7	12,4	7,1	11,3	22,2	5,9	4,6	7.7	3,4	5,6	10,0	8,1
17,9	37,5	17,8	14,1	9,8	13.1	6,1	8,0	20,7	5,0	3,3	7,6	9,9	4,3	5,9	6,9	7,7
13,0	18,0	16,8	11,7	10,0	7,8	4,5	11,5	12,3	4,0	4,5	18,5	11,0	3,1	1,8	7,6	8,7
9,1	16,5	19,3	13,7	16,8	8,8	9,2	26.4	17,4	10,6	8,6	21,7	12,2	3,8	4,5	17,3	6,1
8,6	20,7	17,0	11,5	11,9	9,1	5,2	16,7	17,3	19,4	5,7	11,4	11,7	3,4	6,7	20,7	6,5
6,2	21,1	18,2	10,8	8,1	18,8	16,2	10,8	13,3	11,8	9,8	7,8	9,3	2,1	8,5	16,1	3,0
4,8	8,5	16,6	7,9	7,3	30,2	16,3	8,4	34,1	6,2	58,4	5,4	9,3	3,3	10,9	9,8	5,1
5,3	11,6	8,3	8,4	8,5	19,9	14,4	5.3	24,6	8,4	44,3	4,7	6,3	5,2	8,8	5,9	7,3
7,8	7,8	8,0	7,3	8,4	8,4	9,3	2,9	9,8	6,4	9,4	3,6	3,8	5,3	3,4	6,4	2,9
11,0	7,7	7,7	11,5	8,9	9,1	7,1	7,1	11,1	4,1	16,9	4,8	3,8	6,2	5,9	9,7	17,8
15.8	29,4	14,6	16,2	21,5	10,0	9,0	11,5	12,3	7.2	12,8	6,8	5,9	7,2	14,6	2,1	31,8
9,9	5,0	19,5	12,5	23.9	8,6	7,0	6,0	5,2	7,2	8,9	5,3	6,1	7,7	16.4	11,2	16,4
7,0	3,5	9,6	4,9	14,2	3,4	3,5	2,2	4,4	1,7	2,3	2,6	2,1	2,1	4,8	5,3	5,3
5,1	3,0	10,1	3,9	8,2	2,2	2,9	3,6	6,0	0,8	1,5	1,6	1,5	3,4	4,7	7,3	3,2
5,8	2,1	8,5	4,5	2,7	1,4	1,9	2,5	4,6	1,5	1,5	1,5	1,8	2,5	2,2	4,3	3,6
5,0	4,0	5,3	1,4	3,9	2,0	1,5	1,9	3,8	1,9	0,7	1,2	1,5	0,7	2,5	6,6	3,4
2,1	6,9	3,8	0,9	5,9	2,7	2,9	2,9	2,9	4,3	1,5	0,9	1,6	1,2	2,1	5,1	2,3
2,3	6,2	2,2	0,8	3,9	2,0	1,8	3,6	2,1	4,4	2,2	1,3	1,6	0,7	1,9	4,7	5,0
1.3	2,8	3,5	2,4	3,4	1,7	2,0	4,3	2,7	3,7	1,9	1,2	1,6	1,6	0,9	4,3	4,1
1,5	0,8	2,3	2,6	1,0	1,6	2,0	4,2	2,0	2,7	1,4	2,1	2,5	2,4	1,5	4,3	3,5
2,2	1,8	1,5	2,3	1,6	0,7	1,8	3,9	3,1	1,3	1,0	2,2	2,1	1,6	2,2	4,7	3,2
1.2	2,8	1,8	1,6	2,7	0,9	1,4	1,8	6,0	0,9	0,4	0,9	1,7	2,9	4,3	2,1	5,3
2,4	1,2	2,1	2,0	1,9	1,6	2,6	2,3	10,6	1,4	1,8	1,6	1,1	3,2	3,1	2,6	4,0
2,8	2,7	6,9	3,3	5,2	1,3	4,3	2,5	9,0	0,9	0,6	1,2	1,5	4,3	1,9	4,1	3,0
1,9	2,6	5,1	2,0	2,4	1,8	11,0	1,3	7,7	1,0	0,8	1,1	1,5	4,3	1,3	3,2	2,1
1,4	2,8	4,6	3,5	6,7	1,2	9,1	2,0	4,3	1,1	0,5	1,6	1,6	3,1	0,8	2,1	1,7
2,5	2,5	4,9	5,0	3,4	2,3	6,9	3,6	3,2	1,9	1,5	1,5	3,9	2,2	1,0	2,3	1,6
1,8	2,3	4,2	6,6	1,4	8,1	2,9	5,7	2,3	1,2	0,8	6,3	5,2	2,1	0,8	2,8	1,7
2,3	1,5	3,5	11,2	7,1	10,0	3,5	6,8	2,6	3,1	2,7	13,0	6,9	3,5	1,1	3,7	1,6

der Tabelle VII die Jahre, die über dem Durchschnitt stehen, mit einem + bezeichnet.

Man sieht aus der Tabelle, daß in der zweiten Hälfte der 70er Jahre überall Diphtherie vorhanden ist, jedoch mit einem verschiedenen Typus. In Nordostdeutschland (und in außerdeutschen nordischen Städten) dauert die Hauptflut der Seuche bis etwa 1888, dann nimmt sie mit einigen Ausnahmen ab. In Mitteldeutschland dauert sie bis 1877,

Tabelle V

	Bochum	Elberfeld	Barmen	Krefeld	Düsseldorf	Köln	Koblenz	Mainz	Aachen	Trier	Bonn	München	Nürnberg	Augsburg	Würzburg
1875	15,9	14,5	11,8	23,8	4,5	17,5	10,2	—	14,7	14,1	13,2	12,0	5,8	—	13,7
1876	19,4	13,9	14,1	20,5	4,4	9,1	10,2	—	9,0	18,6	9,2	11,0	7.5	—	16,2
1877	13,8	12,7	8,8	22,5	4,3	3,5	3,8	4,9	16,5	6,3	5,9	9,8	5,9	5,9	9,1
1878	4,2	7,5	6,8	21,2	4,9	3,9	2,8	6,8	9,5	3,6	7,6	13,4	8,9	14,9	8,3
1879	10,9	6,0	6,9	19,5	7,2	3,9	1,1	10,1	10,3	6,2	4,3	12,7	5,5	13,1	6,7
1880	19,7	5,7	0,45	10,6	12,8	5,7	6,5	5,2	15,6	3,3	7,6	16,1	6,9	11,3	14,5
1881	14,4	4,0	6,9	11,2	9,2	5,4	9,2	5,1	7,9	3,7	8,9	16,9	10,6	12,0	10,0
1882	13,2	9,5	12,1	7,4	9,9	4,5	3,2	2,5	3,0	3,6	5,3	11,1	8,7	10,3	3,6
1883	5,9	6,0	8,0	10,0	3,0	3,7	3,4	2,2	2,9	3,2	4,8	11,3	5,9	5,0	3,5
1884	5,5	8,2	10,7	5,8	3,4	3,9	2,8	4,2	2,1	2,3	3,0	7,6	7,5	6,9	4,7
1885	12,5	4,9	13,7	4,8	5,7	4,4	1,6	8,0	1,2	3,9	2,2	6,8	16,2	5,2	7,9
1886	9,6	7,8	7,5	4,0	4,7	5,3	1,3	4,0	2,8	5,7	3,6	8,4	23,7	4,2	5,6
1887	3,7	8,0	6,2	3,4	5,0	4,7	3,1	3,7	2,1	8,2	3,7	7,5	22,3	4,5	7,8
1888	2,7	5,9	5,4	2,0	4,6	5,8	1,6	3,5	1,7	13,6	4,7	9,5	15,4	6,2	1,6
1889	3,9	9,2	5,4	2,6	4,7	3,4	2,2	15,0	1,7	6,2	3,1	14,1	11,3	6,9	8,8
1890	5,1	7,5	5,9	7,7	3,0	6,2	5,8	11,7	1,9	5,6	6,1	9,9	10,8	10,4	5,9
1891	2.3	4,7	7,2	4,8	2,7	8,9	16,5	12,2	2,2	3,0	7,7	9,5	6,7	10,7	5,7
1892	7,2	4,0	4,8	5,5	2,8	12,1	14,9	12,8	2,1	2,2	10,2	8,3	6,0	9,9	4,3
1893	18,4	8,0	11,3	7,0	0,9	17,0	9,6	20,5	6,4	1,6	30,5	6,7	9,8	10,2	6,1
1894	19,5	4,9	11,2	8,9	5,4	13,5	8,0	10,2	12,3	3,1	10,3	7,1	6,3	8,6	6,4
1895	6,4	3,9	5,5	4,9	3,3	5,4	4,1	2,6	3,9	3,3	7,0	5,2	3,9	3,6	1,0
1896	5,5	2,1	4,3	5,1	4,1	4,7	3,3	1,0	2,8	4,0	7,8	4,5	3,9	1,1	2,6
1897	4,1	1,6	2,4	5,0	3,9	4,5	3,0	1,8	3,2	2,7	4,8	4,3	2,3	2,4	1,4
1898	3,2	2,6	2,6	4,3	2,9	5,0	4,9	1,0	1,7	1,2	2,1	4,1	2,7	1,5	0,8
1899	5,0	2,6	1,5	4,8	2,2	3,1	1,2	1,3	3,8	1,7	4,8	2,3	2,3	1,4	0,9
1900	4,2	3,6	2,1	1,9	2,3	1,2	2,0	1,9	4,9	2,8	4,4	2,2	1,5	3,1	0,8
1901	4,3	4,8	1,6	1,5	2,9	2,7	2,2	1,2	4,5	2,0	2,1	1,6	1,8	2,7	0,3
1902	4,9	14,3	1,4	1,7	2,9	3,0	2,6	1,0	3,3	1,3	1,1	1,3	1,6	1,2	0,6
1903	3,9	12,5	2,0	1,5	4,4	2,8	3,2	1,2	3,5	1,5	2,8	1,4	2,1	2,2	1,1
1904	2,1	2,9	2,0	1,3	2,7	2,8	2,1	1,5	1,9	1,5	2,4	1,6	1,4	1,4	0,7
1905	1,2	2,0	1,7	0,4	1,2	2,2	2,2	1,1	0,7	2,8	1,2	1,6	1,6	1,2	1,4
1906	3,9	1,2	1,1	1,7	1,7	2,5	1,1	1,4	1,7	2,3	1,2	1,7	1,8	1,0	0,9
1907	3,6	1,5	1,1	2,0	1,7	2,2	0,5	1,6	1,9	1,5	2,1	2,5	2,4	1,6	0,7
1908	2,5	0,8	0,6	1,7	1,1	3,5	1,7	1,1	1,3	1,2	1,5	1,8	2,1	1,4	1,6
1909	1,6	1,0	1,3	1,3	1,4	4,3	1,2	0,7	1,6	0,8	1,5	1,6	1,1	2,8	1,9
1910	2,0	0,9	1,0	1,4	1,1	3,0	3,0	1,5	2,2	0,4	1,8	1,1	0,8	3,3	1.1
1911	2,4	0,7	1,2	0,5	0,8	2,9	1,4	1,7	1,3	0,2	3,7	1,4	0,8	5,9	1,5

dann kommen Jahre mit stark verminderter Sterblichkeit, dann neues Anschwellen. In Westdeutschland dauert sie bis etwa 1882, dann ist eine längere Pause, dann überall wieder Zunahme.

Deutlich sieht man einen weißen Streifen zwischen den Kreuzen schräg nach unten hinziehen, beginnend etwa 1878—79 in Charlottenburg und verfolgbar bis 1883—1889 bis zum Ende der Tafel, der das Tal zwischen den beiden Seuchenwellen ausdrückt.

(Fortsetzung).

Frankfurt	Wiesbaden	Stuttgart	Mannheim	Karlsruhe	Freiburg	Straßburg	Basel	Paris	Finnland	Schwedisch. Städte	Stockholm	Göteborg	Malmö	Kopenhagen	Kristiania	Riga
3,7	2,3	—	—	1,9	—	3,0	6,7	6,8	5,0	8,0	3,5	6,1	27,47	4,6	1,8	—
6,5	5,5	—	—	2,7	—	3,4	8,4	7,9	5,2	10,4	4,7	3,6	11,8	3,1	2,0	—
6,9	3,3	12,9	4,9	4,1	6,5	5,5	4,6	11,7	8,1	9,2	5,6	1,3	3,6	3,3	2,1	—
6,5	9,2	10,0	3,4	2,5	6,9	11,5	7,3	9,6	—	9,7	2,6	1,8	9,4	6,2	3,8	—
2,0	1,9	13,1	8,5	4,0	21,7	14,1	4,6	10,1	Helsingfors	8,7	1,9	3,1	7,1	8,5	5,9	—
2,4	0,8	13,7	6,7	4,4	26,1	10,3	8,6	9,4		9,2	10,8	4,7	8,7	6,7	5,6	—
3,3	2,6	10,2	4,3	7,2	18,4	19,8	10,6	9,9	1,82	10,2	12,8	2,2	2,8	5,1	5,0	—
2,9	4,6	4,4	4,0	7,1	9,2	7,7	6,6	10,0	5,12	9,3	9,7	7,6	4,6	4,1	5,2	7,6
2,9	1,9	6,9	0,7	5,6	7,1	3,4	5,1	7,9	8,24	9,3	11,1	15,1	5,7	4,0	4,6	2,8
5,7	0,9	9,7	2,0	6,5	6,7	5,0	3,4	8,6	7,59	8,7	10,5	16,2	2,9	4,0	9,7	3,6
5,6	1,6	10,3	4,9	2,5	9,5	4,6	3,0	7,3	6,92	6,7	12,3	9,4	—	6,9	33,2	4,6
7,9	0,9	8,7	3,2	2,9	9,1	7,4	1,4	6,7	6,68	5,5	7,0	4,5	—	9,9	32,1	6,3
14,4	1,8	2,7	3,6	2,8	4,4	10,2	6,1	6,9	2,46	6,7	9,0	3,4	—	13,0	31,8	13,2
9,9	4,0	3,7	4,6	4,2	6,6	10,0	3,9	7,4	2,19	5,0	6,1	1,5	—	11,3	25,9	10,1
13,6	4,2	10,8	8,1	3,6	14,9	5,5	5,4	7,2	3,84	6,3	6,5	1,5	—	13,0	24,5	5,6
16,0	1,1	17,7	6,3	10,2	11,2	3,1	4,0	7,0	3,00	7,7	8,2	2,7	—	16,1	17,5	8,5
15,6	8,5	13,6	3,8	8,5	10,2	4,2	3,6	5,6	7,13	6,4	10,0	0,5	—	16,2	7,4	5,8
14,8	5,0	22,0	5,5	5,3	9,4	5,7	3,5	5,8	5,01	8,7	13,6	1,1	—	10,3	6,2	6,8
13,5	7,1	16,0	9,2	8,1	14,2	11,2	4,8	5,1	2,35	10,0	13,9	1,2	—	9,5	5,9	3,3
10,5	12,5	12,0	8,7	6,5	13,3	7,5	4,9	4,1	2,42	8,4	9,2	9,1	—	9,4	7,2	3,4
3,0	2,7	3,7	7,0	3,4	4,9	5,0	7,0	1,7	2,74	4,5	2,3	8,2	—	3,5	2,4	2,0
2,0	0,5	2,8	4,5	3,5	7,1	7,2	5,3	1,8	1,18	2,6	1,3	4,9	—	2,3	1,4	4,3
1,2	1,2	2,0	2,9	3,2	1,5	5,3	2,7	1,2	0,87	2,7	1,6	4,0	—	2,4	1,6	3,4
0,9	0,1	3,5	2,3	3,0	1,5	5,2	3,2	1,0	1,43	4,2	6,6	1,5	—	2,2	2,4	2,7
1,8	0,2	2,0	2,0	9,0	0,5	3,4	3,4	1,3	1,13	6,7	10,7	1,4	—	3,8	1,9	3,2
4,6	1,9	3,2	2,6	1,0	1,3	2,1	3,7	1,1	0,98	—	—	1,4	—	—	—	2,5
1,0	0,5	3,7	2,8	2,1	2,6	3,9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1,5	1,1	1,3	1,8	1,2	1,6	2,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1,2	0,7	1,7	1,4	1,8	0,4	1,8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1,5	1,1	2,9	1,1	1,2	1,6	5,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,9	0,9	4,0	1,3	1,7	1,5	4,9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,8	1,6	3,0	1,0	1,8	1,7	1,8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1,1	2,6	2,2	1,6	1,5	1,5	2,7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1,6	5,6	3,3	1,6	2,5	2,9	1,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1,4	5,8	2,7	0,7	2,0	2,4	1,8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1,9	3,7	1,5	0,8	2,3	1,9	1,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1,6	2,5	1,1	1,1	1,5	0,8	1,8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Auch nach dieser Tabelle erhält man also den Eindruck, daß ein früherer Seuchenzug nachweisbar ist in Süd- und Westdeutschland mindestens vom Beginn der Zahlentafel (1875) bis 1882; dieser Seuchengang dürfte sich vom Rheinland her nach Paris ausgebreitet haben, denn hier beginnt die Epidemie 1877. Noch während seiner Dauer beginnt im Nordosten ein neuer, der hier bis etwa 1888 dauert, sich dann über ganz Deutschland erstreckt und 1891 die rheinischen Städte erreicht.

Tabelle VI. Diphtheriesterblichkeit

	London	Birmingham*)	Bristol*)	Leeds*)	Liverpool*)	Manchester*)	Sheffield*)	Westham	Glasgow	Edinburgh	Dublin	Belfast	Kristiania (dies ist Morbidität)	Stockholm	Kopenhagen	Amsterdam	Rotterdam	Brüssel	Wien	Budapest
1879	3,0	1,0	0,1	0,3	0,3	0,5	0,4	2,0	4,7	2,7	1,6	1,1	5,9	1,9	4,4	—	—	2,1	10,1	10,9
1880	3,0	0,9	0,2	0,3	0,3	0,3	0,2	3,0	4,8	3,3	1,2	1,2	5,6	11,6	3,2	—	—	1,8	6,7	9,3
1881	3,5	1,2	0,3	0,3	0,3	0,1	0,3	5,2	6,4	3,3	1,2	1,3	5,0	13,1	5,0	—	—	1,5	5,3	10,9
1882	4,5	1,0	0,1	0,5	0,3	0,3	0,4	6,0	7,3	3.6	1,1	1.5	5,2	9,5	4,2	—	—	2,0	4,4	10,2
1883	4,5	0,6	0,5	1,0	0,3	0,2	0,5	3,5	5,5	4,3	1,6	0,7	4,6	11,0	3,6	—	—	3,4	2,8	6,2
1884	4,3	0,6	0,7	1,3	0,4	0,1	0,3	3,7	5,2	3,7	1,2	1,7	9,7	10,4	3,9	—	—	6,3	2,0	6,2
1885	4,1	0,7	0,6	0,3	0,7	0,1	0,2	3,9	4,4	3,2	1,0	1,4	33,2	12,3	6,9	—	—	9,6	3,3	6,0
1886	3,4	1,3	0,7	0,5	0,7	0,3	0,3	5,5	4,2	3,8	1,0	1,3	32,1	7,0	9,9	—	—	7,3	5,0	12,7
1887	3,9	0,6	0,7	0,2	0,6	0,4	0,4	6,6	5,7	3,9	1,0	1,4	31,8	9,0	13,0	6,6	1,7	6,0	3,2	11,6
1888	4,4	0,6	0,6	0,2	0,3	0,6	0,6	7,0	5,3	4,2	0,9	2,2	25,9	6,1	11,3	5,7	1,2	2,4	4,1	9,7
1889	5,0	0,5	0,5	0,4	0,4	0,9	1,0	3,7	5,7	6,2	0,3	1,8	24,5	6,5	13,0	6,9	2,1	2,2	4,0	13,1
1890	4,5	0,9	0,2	0,5	0,7	0,9	1,1	6,4	3,9	4,5	0,6	1,5	17,5	8,5	16,1	6,8	2,9	3,2	4,6	18,3
1891	4,2	0,5	0,3	0,3	0,3	0,5	0,8	6,8	3,4	3,1	0,6	1,0	7,4	10,0	16,2	5,7	3,0	2,3	9,6	17,8
1892	5,1	1,1	0,5	0,7	0,3	0,7	1,8	6,9	3,8	3,0	0,4	1,7	6,2	13,6	10,3	3,8	4,3	2,2	11,5	17,7
1893	8,1	1,1	0,9	1,3	0,3	0,7	1,3	8,6	4,6	3,4	1,0	1,9	5,9	13,9	9,5	3,6	4,1	2,3	11,6	15,9
1894	6,6	1,2	0,9	1,5	0,3	0,7	1,3	13,2	4,7	5,2	0,5	2,1	7,2	9,2	9,4	3,2	3,2	3,1	11,4	9,4
1895	5,7	2,9	0,5	1,2	0,6	0,4	1,1	13,3	2,7	3,6	0,6	1,2	2,1	2,3	3,5	1,7	1,3	2,0	5,0	4,4
1896	6,3	2,9	0,6	0,8	0,4	0,2	1,2	10,0	2,0	2,6	0,5	1,6	1,4	1,3	2,3	3,5	1,8	1,4	4,2	4,7
1897	5,3	1,5	0,5	1,3	0,4	0,2	0,9	7,0	2,1	2,4	2,1	1,5	1,6	1,6	2,4	2,8	2,5	0,8	3,8	2,7
1898	4,1	1,3	0,6	2,5	0,5	0,1	1,1	9,7	1,8	1,9	2,5	2,6	2,4	6,6	2,2	1,5	1,8	0,6	3,2	3,0
1899	4,5	—	—	—	—	—	—	—	1,6	1,8	2,6	1,9	1,9	10,7	3,8	1,0	2,8	1,4	3,0	4,6
1880–1894	4,5	0,9	0,5	0,6	0,4	0,5	0,7	6,2	4,9	3,9	2,5	1,5	14,1	9,7	9,2	4,9	2,7	3,7	9,2	11.7
1895–1899	5,1	2,2	0,6	1,4	0,5	0,2	1,1	9,1	2,0	2,5	2,4	1,8	1,7	4,6	2,8	2,1	2,1	1,2	3,7	3,8

*) Ohne Croup.

Weitere Einzelheiten werden wohl aus dem Material nicht zu erkennen sein; die Städte liegen ja auf der Landkarte nicht in einer Linie, sondern man muß eine fächerförmige Ausbreitung annehmen, dadurch noch kompliziert, daß öfters eine Stadt übersprungen und erst nachträglich infiziert wurde, oder eine Stadt das Zentrum für die Ausbreitung auf eine Anzahl andere war.

Jedenfalls sieht man erst aus dieser Darstellung, wie die Diphtherie in Deutschland verlaufen ist. Die übliche Darstellung der Diphtheriesterblichkeit in der Gesamtheit der deutschen Städte über 15 000 Einwohner verwischt das Bild vollständig; die darin vorkommenden Zacken betreffen durchaus nicht das ganze Land, sondern kommen dadurch zustande, daß eine besonders dicht bevölkerte Gegend von der Seuche betroffen wurde.

Für den Verlauf der Diphtheriepandemie ergibt sich also ein Ansteigen eine Höhe, schließlich ein Absinken. *Ein solcher Verlauf ist in der Epidemiologie durchaus nichts ungewöhnliches.* Jede Grippepandemie zeigt das gleiche, nur daß der Prozeß hier viel kürzer ist.

in außerdeutschen Städten nach *Chary*.

Zürich	Bern	Rom	Neapel	Mailand	Turin	Florenz	Genua	Palermo	England u. W.	Schottland	Irland	Queensland	Südaustralien	Norwegen	Schweden	Dänemark	Niederlande	Belgien	Österreich	Ungarn	Italien	Schweiz
6,8	7,2	—	—	—	—	—	—	—	2,6	4,4	2,9	—	—	1,3	7,8	2,3	1,7	7,6	18,4	—	—	4,8
10,4	8,0	—	—	—	—	—	—	—	2,5	4,5	3,3	—	—	1,8	8,4	2,5	1,9	8,1	16,9	—	—	6,1
10,4	16,7	7,4	7,6	11,9	16,0	6,8	11,3	9,6	2,6	4,3	3,3	—	—	2,8	10,1	1,3	2,0	7,2	16,7	11,3	—	7,5
18,4	10,2	9,1	8,7	11,9	15,1	7,9	5,5	11,4	3,3	5,0	3,1	—	—	7,2	9,6	1,3	2,8	7,4	17,6	11,7	—	7,7
—	—	5,3	5,7	8,8	7,3	8,2	3,6	10,8	3,3	4,5	2,1	—	—	8,6	9,3	1,3	4,1	7,5	14,1	9,2	—	5,2
8,0	23,8	3,2	3,9	5,5	6,4	7,1	3,6	7,5	3,7	4,7	2,6	—	—	9,3	6,7	1,5	5,5	8,5	12,1	8,2	—	5,9
5,6	14,6	3,6	2,6	7,3	7,1	3,5	7,0	4,6	3,3	3,8	2,2	—	—	8,3	5,5	1,3	5,0	8,7	13,4	8,1	—	4,9
6,2	5,8	4,8	2,8	3,9	7,0	4,0	6,4	7,4	2,8	3,2	2,4	—	—	8,0	5,0	4,6	5,3	9,2	14,4	8,5	—	3,7
5,2	5,2	3,8	3,0	36,2	7,2	7,6	4,8	8,2	3,0	4,0	2,6	—	—	9,2	6,2	3,7	4,6	6,7	16,2	8,4	9,6	3,2
4,0	5,0	3,4	2,6	6,2	6,1	4,3	2,5	7,4	3,0	4,1	2,8	—	6,0	8,3	4,4	4,0	3,5	6,0	14,8	—	7,7	2,7
9,9	7,2	5,7	3,1	8,6	4,5	2,2	1,9	6,7	3,0	4,8	2,3	4,2	4,8	10,4	4,5	4,6	3,5	5,4	12,0	—	6,7	3,6
6,5	9,4	5,4	2,7	8,5	3,0	2,9	0,3	2,4	2,9	4,5	2,1	5,6	7,4	12,7	5,9	5,6	3,3	5,7	11,1	—	5,0	3,3
6,9	5,4	7,6	3,4	10,5	4,4	2,9	1,4	4,1	2,6	3,7	2,0	5,1	7,0	8,8	5,0	5,2	3,4	5,4	12,6	—	5,6	4,4
5,0	1,8	3,2	2,8	10,8	3,7	4,5	2,5	2,6	3,0	3,3	1,9	4,3	4,2	6,8	5,6	4,6	3,0	5,0	11,8	34,0	4,5	3,8
9,9	3,6	2,7	1,4	12,5	3,8	5,4	9,2	4,6	3,9	4,1	2,2	3,7	3,8	8,0	7,8	4,3	3,7	5,3	11,4	20,0	5,8	5,3
7,0	1,6	1,0	0,9	9,9	3,5	3,4	13,5	11,3	3,6	4,5	2,0	3,7	3,3	7,5	7,3	3,4	3,3	5,0	13,3	12,3	5,1	6,4
2,0	11,8	1,6	1,4	13,5	2,5	2,3	3,1	10,3	3,1	3,1	1,7	2,1	1,5	3,0	4,7	1,8	2,0	3,7	12,1	8,4	3,7	3,3
1,8	7,4	1,4	1,1	7,2	2,8	1,5	2,2	5,4	3,5	2,7	2,6	1,0	0,7	1,7	3,8	1,2	2,0	3,5	11,0	9,1	3,0	2,8
3,7	2,6	0,7	0,7	3,9	1,2	2,0	2,3	4,0	2,9	2,0	2,7	1,1	0,9	1,6	3,4	—	1,8	2,6	9,6	7,5	2,8	2,5
2,6	4,0	1,0	0,4	2,9	1,4	1,7	1,1	3,4	2,8	—	2,7	1,9	—	—	—	—	1,4	—	—	6,1	2,5	3,2
2,4	4,5	1,0	1,0	3,1	1,4	1,6	0,9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7,5	8,1	5,6	3,4	8,4	6,8	4,8	5,1	6,9	1,3	4,2	2,5			7,4	6,9	3,5	3,6	6,7	14,1	13,8	6,5	4,9
2,5	6,0	1,1	0,9	5,6	1,9	1,9	1,9	5,7	2,3	2,6	2,4			2,1	4,0	2,5	1,7	3,3	10,7	7,8	3,0	3,0

Aber auch Krankheiten, die der Diphtherie noch näher stehen, können das gleiche Phänomen darbieten. So zeigte der Scharlach in dem Jahrzehnt um das Jahr 1880 an vielen Orten ein starkes Ansteigen, dem ein ebenso unerklärliches Absinken folgte; die Epidemie soll demnächst genauer untersucht werden. Ähnliches zeigt sich bei der großen Genickstarreepidemie von 1905. Am auffallendsten aber ist die Ähnlichkeit der Diphtheriepandemie des 19. Jahrhunderts mit der im 17. Jahrhundert vorgekommenen, unter dem Namen „Garrotillo" beschriebenen Epidemie der gleichen Krankheit. Von 1583 an sich ausbreitend, hat sie nach *Hirsch* besonders in den Jahren 1610—1618, namentlich 1613 in Spanien gewütet; das letztgenannte Jahr hat zur Erinnerung an die Seuche den Namen „Anno de los garrotillos" erhalten. Daran schloß sich eine Ausbreitung in Italien von 1618—1642, wo 1618 Neapel, dann das Königreich beider Sizilien, 1633—34 der Kirchenstaat, Ligurien, dann wieder Neapel und Sizilien heimgesucht wurde, worauf die Seuche erlosch. — Die langsamere Verbreitung gegenüber dem 19. Jahrhundert entspricht den schlechteren Verkehrsverhältnissen. — Im 18. Jahr-

Tabelle VII.

	1875	1876	1877	1878	1879	1880	1881	1882	1883	1884	1885	1886	1887	1888	1889	1890	1891	1892	1893	1894
Königsberg . .		+	+	+	+		+	+	+	+	+									
Memel . . .		+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+							
Tilsit	+	+		+	+	+	+				+	+					+	+		
Insterburg . .	?	?	+	+	+		+			+		+	+	+		+				
Danzig . . .		+	+	+	+	+	+				+		+							
Thorn	?	?	?	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+						
Posen			+	+											+	+	+	+	+	
Bromberg . .					+				+	+	+	+	+	+	+					
Berlin	+	+		+			+	+	+	+	+									
Charlottenburg	+	+	+						+	+	+	+	+						+	
Potsdam . . .			+						+	+	+	+		+		+			+	
Breslau . . .									+			+	+	+	+	+	+		+	+
Beuthen . . .		+	+			+	+			+	+	+	+			+				
Liegnitz . . .															+		+	+	+	
Dresden . . .	?	?					+	+	+	+	+	+								
Leipzig . . .	?	?							+	+	+	+	+					+	+	
Chemnitz . .	?	?	+					+	+	+	+								+	
Plauen . . .	?	?	+	+					+	+	+	+	+	+					+	
Halle	+	+	+						+	+	+	+	+	+	+					+
Erfurt		+	+				+			+	+	+	+	+				+	+	+
Magdeburg .	+	+						+	+			+	+						+	+
Braunschweig .								+	+	+				+	+	+				
Hannover . .	+							+	+			+		+	+	+	+		+	
Kassel . . .	+	+									+	+	+	+					+	
Stettin . . .			+	+						+		+	+		+	+				
Lübeck . . .	?	?	+					+	+			+	+	+						
Kiel	?	?	+	+								+		+	+	+	+	+	+	+
Altona . . .	+										+	+	+	+						
Hamburg . .	+								+	+	+	+	+	+	+					
Bremen . . .	?	?			+	+										+	+	+	+	+
Münster . . .					+	+	+							+	+	+			+	+
Dortmund . .	+	+	+									+	+	+						
Essen	+						+	+										+	+	+
Bochum . . .	+	+	+		+	+	+	+			+								+	+
Elberfeld . .	+	+	+					+		+		+	+		+				+	
Barmen . . .	+	+	+					+		+	+								+	+
München . .	?	?		+	+	+	+	+	+						+					
Nürnberg . .	?	?					+				+	+	+	+	+	+				
Augsburg . .	?	?		+	+	+	+	+								+	+	+	+	
Würzburg . .	+	+	+	+		+	+				+		+		+					
Frankfurt a. M.													+	+	+	+	+	+	+	+
Wiesbaden . .		+		+				+						+	+		+	+	+	+
Stuttgart . .	?	?	+		+	+										+	+	+	+	+
Mannheim . .	?	?			+	+									+	+	+	+	+	+
Karlsruhe . .							+	+	+	+						+	+	+	+	+
Freiburg . . .	?	?			+	+	+								+	+			+	+
Straßburg . .				+	+	+	+	+					+	+					+	
Krefeld . . .	+	+	+	+	+	+	+													
Düsseldorf . .					+	+	+	+			+									
Köln	+	+															+	+	+	+
Bonn	+	+					+										+	+	+	+
Koblenz . . .	+	+				+	+										+	+	+	+
Mainz	?	?			+						+				+	+	+	+	+	+
Aachen . . .	+	+	+	+	+	+	+												+	+
Trier	+	+	+		+								+	+	+					

hundert hat die Krankheit nirgends in solcher Intensität geherrscht, wenn auch, wie in der ersten Hälfte des 19., an manchen Orten wenigbedeutende Einzelausbrüche vorkamen.

Als *Ursache* für die dann auftretende Pandemie dürfen wir nach unseren gegenwärtigen Kenntnissen wohl am ersten eine Steigerung der Virulenz des Erregers annehmen. Vielleicht ist dies auch bei den früheren kleineren Ausbrüchen der Fall gewesen, nur nicht in so hohem Maße wie diesmal. Allerdings wäre es dann wünschenswert, wenn diejenigen, die nach ihrem Material imstande sind, mindestens die Toxinbildung durch die vor 1894 gezüchteten Erreger mit denen der später gewonnenen zu vergleichen, darüber Angaben machen würden. Auch an eine vermehrte Infektiosität ist zu denken. — Die umgekehrte Meinung, die *Gottstein*[32]) ausgesprochen hat, daß nämlich zwei aufeinander folgende Generationen abwechselnd empfänglicher und weniger empfänglich seien, ist schon dadurch als unrichtig erwiesen, daß seit dieser Veröffentlichung keine empfängliche Generation herangewachsen ist. Jedenfalls ist es von Interesse, daß die vorliegenden Zahlen das Problem der Diphtheriepandemie aufgedeckt haben, selbst wenn die Frage nach den Ursachen nicht geklärt worden ist. Die *Beobachtung*, und ihre vervollkommnete ziffernmäßige Bearbeitung, die *Statistik*, sind *berufen, Probleme aufzuwerfen, sie zu lösen ist Sache des Experimentes*, das nach Aufstellung einer Hypothese einen Faktor herausnimmt, ihn variiert und seine Funktion erforscht. Das Aufdecken von Problemen kann aber dem Forscher einen ebenso großen Reiz gewähren und für die Wissenschaft ebenso nützlich sein wie das Lösen.

In diesen Untersuchungen über den Verlauf und das endgültige Absinken der Diphtherie wurde bisher die Wirkung des *Heilserums* noch nicht in Betracht gezogen. Es sollte zunächst versucht werden, das Phänomen der Pandemie ohne die Serumtherapie darzustellen. In der Tat zeigt sich viel Auffallendes: insbesondere das frühe Absinken im Norden, der als Ausgangspunkt zu betrachten ist. Überhaupt hat die Heilserumstatistik zu wenig in Betracht gezogen, daß die Krankheit ebenso plötzlich begonnen hat, wie sie endete; die großen Statistiken darüber beginnen erst in den 70er Jahren, die deutsche 1875, die von *Chary* 1879. Zieht man aber auch den Anstieg, die Herkunft aus dem Nordosten und das frühzeitige Absinken dort, dazu andere Faktoren, wie die anfangs verabreichten kleinen, uns heute unzureichend erscheinenden Dosen in Betracht, so muß man sagen, daß der statistische *Beweis* für die Wirkung des Heilserums nicht erbracht ist.

Immerhin sind aber auch aus der vorliegenden Arbeit *einige wichtige Argumente* zu ersehen, die für seine Wirkung sprechen. So beginnt im Jahre 1893 in zahlreichen Städten eine Erhebung (Tabelle VI). Eine solche pflegte sonst meist mehrere Jahre zu dauern; diesmal aber hört sie

bereits im folgenden Jahre auf. Auch tritt im Anschluß an den deutschen Seuchenzug diesmal keine Epidemie in Paris auf, wie es vorher der Fall war. Ferner ist beim Betrachten der Zahlen (und daraus konstruierter Kurven) einzelner Städte der Abfall von 1894 viel steiler, als man aus dem sonstigen Verlauf erwarten sollte. Welches Gewicht solche Argumente haben, läßt sich nach dem vorliegenden Material und den bisherigen Arbeiten nicht entscheiden. Erst eingehende Untersuchungen mit modernen statistischen Berechnungsmethoden können hier Klarheit schaffen und anzeigen, ob durch das Serum die Seuche, die sicher schon im Niedergang begriffen war, tatsächlich erstickt und ein neues Aufflackern verhindert wurde — falls nicht das epidemiologische Phänomen der Wiederkehr einer Pandemie eine Entscheidung schafft. Aufgabe dieser Arbeit sollte nur eine ziffernmäßige Darstellung der letzten Pandemie, insbesondere ihres Anstieges sein.

Zusammenfassung.

Nachdem die Diphtherie fast 2 Jahrhunderte lang nur eine unbedeutende Rolle in der Gesamtsterblichkeit gespielt hatte, trat, 1849 beginnend, eine Pandemie auf, die sich über Europa verbreitete. Um 1894 sank die Krankheit wieder zu ihrer früheren Bedeutung herab. Im Gegensatz zu der gewöhnlichen Meinung lag der Ausgangspunkt nicht in Frankreich, sondern im Nordosten Deutschlands, oder noch weiter östlich. Je weiter die Krankheit nach Westen kam, desto geringer wurde die Sterblichkeit daran.

Literaturverzeichnis.

Soweit nicht in Abschnitt 2 angegeben.

[1]) *Hirsch*, Handbuch der historisch-geographischen Pathologie, 2. Aufl., 3. Bd. Stuttgart 1886. — [2]) *Kisskalt*, Die Sterblichkeit im 18. Jahrhundert. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **93**, 438. 1921. — [3]) *Kisskalt*, Die Sterblichkeit in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts in den deutschen Städten. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **98**, 1. 1922. — [4]) Die Gesundheitsverhältnisse Hamburgs im 19. Jahrhundert. Hamburg 1901. — [5]) *Seligmann*, Die Diphtherie in Berlin. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **92**, 171. 1921. — [6]) *Kußmaul*, Jugenderinnerungen eines alten Arztes. — [7]) *Topley*, The spread of bacterial infection. Journ. of hyg. **19**, 350. 1921; ebendort **20**, 103, 1921; ebendort **21**, 10 u. 20. 1922. — [8]) *Körösi*, Statistique internationale des grandes villes. 1. section: Mouvement de la population. Tome I. Budapest 1876. Alles hier Wichtige wieder abgedruckt in: Publikationen des statistischen Bureaus der Hauptstadt Budapest, Heft 19. Statistik der infektiösen Erkrankungen in den Jahren 1881—1891, S. 28. Berlin 1894. — [9]) *Dreyfuß*, Über die Sterblichkeitsabnahme in deutschen Großstädten im Laufe der letzten 3 Dezennien. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., III. Folge, 17. Bd., Supplementheft S. 147. 1899. — [10]) *Almquist*, Über die Ausbreitungsweise von Diphtherie und Croup. Göteburg 1885. — [11]) *Baginsky*, Diphtherie und diphtherischer Croup. (Nothnagels spezielle Pathologie und Therapie.) Wien 1898. — [12]) *Behring*, Die Geschichte der Diphtherie. Leipzig 1893. — [13]) *Bohn*, Die Croup-

epidemie 1856—1857 zu Königsberg i. Pr. Königsberger med. Jahrb. 1, 110. 1859. — [14]) *Wolf Gärtner*, Die Plaut-Vincentsche Angina und ihre Altersverteilung. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 950. — [15]) *Rohde*, Weitere Untersuchungen über das gehäufte Auftreten von Plaut-Vincentscher Angina. Inaug.-Diss. Kiel 1924. (Nicht gedruckt; in maschinenschriftlichen Exemplaren in der Kieler Universitätsbibliothek.) — [16]) *Hage*, Diphtherie und Plautsche Angina. Med. Klinik 1920, S. 1084. — [17]) *Isambert*, Des affections diphthéritiques et spécialement de l'angine maligne observées à Paris en 1855. Arch. gén. de med. 1, 325. 1857. — [18]) Dtsch. Klinik 1862, S. 512. — [19]) *Sarninghausen*, Die Bedeutung der erworbenen Immunität an Diphtherie, untersucht an der Hamburger Diphtherieepidemie der 60er Jahre. Inaug.-Diss. Kiel 1919. — [20]) *Schütz* und *Fischer*, Die Sterblichkeit an Infektionskrankheiten bei den Säuglingen in Kiel nach Lebensmonaten. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1924. — [21]) *Popper*, Untersuchungen über die Epidemien in Prag im 19. Jahrhundert. Küchenmeisters Allg. Zeitschr. f. Epidemiologie 2, 241. 1875. — [22]) *Bertillon*, Annuaire statistique de la ville de Paris. 25. Année für 1904. Paris 1906. — *Chary*, La mortalité par diphthérie en Europe avant et après de la sérotherapie. Thése de Paris 1900. — [23]) *Almquist*, Über die Ausbreitungsweise von Diphtherie und Croup. Göteborg 1885. — [24]) *Kons*, Der Scharlach in Lübeck. Inaug.-Diss. 1921. — *Giesbert*, Die Ausbreitung der Masern in der Stadt Lübeck. Inaug.-Diss. Kiel 1921. (Nicht gedruckt; nur in maschinenschriftlichen Exemplaren in der Kieler Universitätsbibliothek.) — [25]) *Schütz*, Die Epidemiologie der Masern. Fischer, Jena 1924. — [26]) *Bärensprung*, Über die Folge und den Verlauf epidemischer Krankheiten. Abhandl. d. naturforsch. Ges. zu Halle 1, 2. Quart. Halle 1853. — [27]) *Gottstein*, Über gesetzmäßige Erscheinungen bei der Ausbreitung einiger endemischer Krankheiten. Berlin. klin. Wochenschr. 1896, S. 345 u. 971. — [28]) *Cristiani* und *Gantier*, Sur une épidémie atypique de scarlatine à Genève. Rev. méd. de la suisse romande 42, 545. 1922. — [29]) *Kisskalt*, Das Wandern der Seuchen. Dtsch. med. Wochenschr. 1923, S. 569. — [30]) *Reiche*, in Mosso und Tugendreich, Krankheit und soziale Lage. München 1913. — [31]) Veröffentlichungen aus dem Reichsgesundheitsamte 1923, S. 802. Klin. Wochenschr. 1924, S. 159. — [32]) *Gottstein*, Die Periodizität der Diphtherie und ihre Ursachen. Berlin 1903. — [33]) *Zielke*, Beobachtungen über den Rachen- und Kehlkopfcroup. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 44, 428. 1868. — [34]) *Classen*, Beitrag zur Kenntnis der Diphtherie des Rachens. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 52, 260. 1871. — [35]) *Stubenrauch*, De angina membranacea epidemica. Diss. Greifswald 1849. — [36]) *Eschbaum*, Beiträge zur Statistik einiger akut-entzündlichen und Infektionskrankheiten. Diss. Bonn 1880. — [37]) 10. Jahresbericht des Landes-Medizinal-Kollegiums über das Medizinalwesen im Königreich Sachsen auf das Jahr 1878. Leipzig 1880. — [38]) *Weber*, Bericht über eine Diphtherieepidemie in Laubenheim. Korrespondenzblatt für die mittelrheinischen Ärzte 2, 123. 1868. — [39]) *Walter*, Statistisch-medizinische Darstellung usw. Ebendort S. 131. — [40]) *Hanssen*, Neue Beiträge zur Epidemiologie der Diphtherie. Jahrb. f. Kinderheilk. 104, 201. 1924. — [41]) Wien. klin. Wochenschr. 236, 1924.

(Aus der Serologischen Abteilung des bakteriologischen Institutes zu Kiew. — Vorstand: Prof. *M. P. Nestschadimenko.*)

Versuche über die Anwendung der Ottolenghischen Gallenährflüssigkeit als Elektivnährboden in der praktischen Choleradiagnostik[1]).

Von

Dr. I. W. Hach,

Assistent am Institut.

Der gegenwärtig allgemein gebräuchliche Elektivnährboden für Choleravibrionen ist das Peptonwasser, welches, obwohl es eins der besten Elektivnährböden der modernen Bakteriologie der pathogenen Mikroorganismen darstellt und eine zweifellose Elektivität besitzt, doch als empirischer, d. h. nicht durch genügende Kenntnisse der Biologie (Biochemie, Stoffwechsel usw.) des Choleravibrio begründeter Nährboden, gewisse, nicht unwesentliche Nachteile aufweist.

1. Wie es *Hetsch* experimentell und *Gotschlich* in praktischer Anwendung nachgewiesen haben, ist die Elektivität des Peptonwassers keine spezifische, sondern eine Gruppenelektivität, infolgedessen wachsen einige choleraähnliche Vibrionen darin fast ebensogut wie der Choleravibrio selbst; 2. die den Choleravibrio begleitenden Bakterien des Faeces, besonders die der Coligruppe, bleiben in ihrem Wachstum nicht genügend zurück, dermaßen, daß wir manchmal (wohl bei einem geringen Gehalt an Choleravibrionen im Ausgangsmaterial oder bei deren abgeschwächter Vermehrungsfähigkeit) wiederholt Überimpfungen auf immer frische Portionen Peptonwasser zu unternehmen gezwungen sind, bis es uns eine reine Kultur der Choleravibrio zu züchten gelingt (*Abel* und *Claussen* u. a.); 3. die Notwendigkeit, zur Verfertigung des Peptonwassers das Peptonum Witte (*Bujwid, R. Koch, Hetsch*) oder ein ihm sehr nahestehendes (*Bronstein* und *Krontowski* u. a.), dessen Darstellung in den Bedingungen der letzten Jahre durchaus nicht leicht war (vgl. *Korschun, Joetten, Hartley* u. a.) zu verwenden, bildete nicht selten ernste Schwierigkeiten.

Auf diese Weise steht das Peptonwasser ziemlich weit von dem „Ideal" des elektiven Nährbodens, welches in ihm manche Autoren erblicken wollen, und wohl begründet erscheinen die zahlreichen Versuche, neue elektive Nährböden für Choleravibrio zu finden, die zur Veröffentlichung einer ganzen Reihe von Nährböden zwecks Ergänzung

---

[1]) Die vorliegende Arbeit wurde liebenswürdigerweise in deutsche Sprache von Frau Dr. *L. Schustowa*, der ich meinen aufrichtigen Dank ausspreche, übersetzt.

oder Ersatz des Peptonwassers geführt haben. Die hauptsächlichsten Nährböden, die zum Ersatz des Peptonwassers vorgeschlagen wurden, sind die Nährböden von *R. Kraus*, *Zeki Zia* und *Zabrzciky*, *Teruuchi* und *Hida*, von *Ottolenghi*, *Korschun* und *Joetten*[1]).

Von allen diesen Nährböden ist die Nährflüssigkeit von *Ottolenghi* am meisten erforscht und hat meines Erachtens im Experiment die besten Resultate ergeben.

Diese Tatsache gewinnt ein noch größeres Interesse in Zusammenhang mit den Beobachtungen von *Kulescha* und *Tanda*. Diese Autoren haben bei der Erforschung von Choleraleichen in einwandfreier Weise festgestellt, daß der Choleravibrio die Fähigkeit besitzt, in die Gallenwege und in die Gallenblase des Menschen einzudringen, dort günstige Existenzbedingungen zu finden und sich am Leben (nicht selten in Reinkultur) zu erhalten, sogar zur Zeit, wo seine Anwesenheit im Darmtraktus nicht mehr festzustellen ist (*Kulescha*). Wie bekannt, unterscheidet sich die Ochsengalle, die den Grundbestandteil von Ottolenghischer Nährflüssigkeit darstellt, ihrer Zusammensetzung nach nicht sehr von der Menschengalle (*Hammarsten*, *Wohlgemuth*), infolgedessen ist es keineswegs unwahrscheinlich, daß der Choleravibrio, der in der Galle des Menschen in vivo eine Reinkultur geben kann, obwohl er in die Gallengänge natürlich zugleich mit anderen Mikroorganismen eindringt —, auch in vitro in der Galle des Ochsen günstige Bedingungen für seine Entwicklung finden wird.

Ich meine aber, daß die Frage über die Elektivität eines Nährbodens erst dann endgültig entschieden werden kann, wenn der Nährboden sich einem Mikroorganismen gegenüber nicht nur unter experimentellen Bedingungen, sondern auch bei der Arbeit mit natürlichem Material, in dem das Verhältnis des betreffenden Bacteriums zu seinen Begleitbakterien ebenso wie seine biologische Eigenschaften sich von denen, die in Bedingungen des reinen Experimentes existieren, unterscheiden können, als elektiv erweisen wird. Die Nährflüssigkeit von *Ottolenghi*, welche unter experimentellen Bedingungen gute Resultate ergeben hat, war bis jetzt, soweit es mir bekannt ist, noch keiner Nachprüfung mit natürlichem Choleramaterial unterzogen. Ausgehend von dem Gedanken, daß, falls die Elektivität des Nährbodens von *Ottolenghi* auch bei Untersuchung des natürlichen Choleramaterials erwiesen wird, uns dadurch ein sicherer Beweis seiner Elektivität den Choleravibrionen gegenüber gegeben wird, hielt ich für zweckmäßig, eine derartige Prüfung des Ottolenghischen Nährbodens bei der praktischen Choleradiagnose durchzuführen. Ein positives Resultat würde uns dann eine Tatsache liefern, welche in Zusammenhang mit anderen derartigen Feststellungen

[1]) Ich meine, daß alle festen Agarböden, trotzdem daß die Elektivität mancher als nachgewiesen gelten kann, nur die Bedeutung von Ergänzungsnährböden haben können (vgl. *L. Lange*), da sie bei der Untersuchung der Bacillenträgerstühle die Anwendung genügender Mengen vom Ausgangsmaterial bei einer Aussaat, was doch von großer Bedeutung ist (*Abel* und *Claussen* u. a.), nicht gestatten.

uns zur Auffindung eines wirklich theoretisch-begründeten Elektivnährbodens verhelfen könnte. Abgesehen vom rein theoretischen Interesse, welches für mich der Nährboden von *Ottolenghi* darbot, habe ich diese Arbeit auch aus ganz praktischen Überlegungen unternommen.

Den Gegenstand dieser Arbeit bilden also Versuche über die Anwendung des Nährbodens von *Ottolenghi* zwecks Untersuchung der Cholerastühle.

Als Material für meine Arbeit, im Laufe der Choleraepidemien 1920—1922 durchgeführt, dienten mir: 1. die Stühle der choleraverdächtigen Kranken aus dem 5. und 6. Kiewschen Spitale des Ukrainischen Roten Kreuzes (1920) und dem Kiewschen Kinderunterkunftsspital (1922); 2. normal aussehende, geformte Stühle: a) von Cholerarekonvaleszenten, und b) von Menschen, die ihren Angaben nach niemals cholerakrank waren, die aber wegen Verdacht auf Bacillenträgertum untersucht wurden. Im ganzen habe ich 77 Stühle untersucht, darunter 24 von Cholerakranken und 53 von Rekonvaleszenten und Bacillenträgern. Alle Stühle wurden 1—8 Stunden nach deren Entnahme untersucht. Die Aussaat wurde gleichzeitig in drei folgenden Nährböden ausgeführt: 1. in das klassische Peptonwasser, verfertigt nach der Vorschrift der offiziellen deutschen „Anleitung zur bakteriologischen Choleradiagnose" (*Kolle* und *Schürmann*)[1]); 2. in die Nährflüssigkeit von *Ottolenghi* in 1. Modifikation: Ochsengalle (durch Papier filtriert)[2]) 100 ccm, 10 proz. Na_2CO_3Lösung 3 ccm; 3. in demselben Nährboden in der 2. Modifikation: Ochsengalle 100 ccm, 10 proz. Na_2CO_3-Lösung 3 ccm, KNO_3 0,1 g. Die Nährflüssigkeiten waren zu 25—30 ccm in kleine (von 60 ccm Gehalt) Fläschchen eingefüllt, welche zur Untersuchung flüssiger Stühle dienten und zu 50—60 ccm in Kölbchen (von 100 ccm Gehalt) zur Untersuchung der festen Stühle. Alle Nährböden wurden einer fraktionierten Sterilisation unterworfen. Die flüssigen Stühle wurden in der Menge von 1—2 Tropfen in die Nährböden eingebracht; von den geformten Stühlen entnahm ich Stückchen von 1—2 g Gewicht. Zur Untersuchung jedes Stuhles brauchte ich je 1 Fläschchen von jeder Nährflüssigkeit. In 25 Fällen habe ich nur beide ersten Nährflüssigkeiten gebraucht. Auf Grund eigener Erfahrung (aus der Zeit der Choleraepidemien 1914—1915) bin ich zu der Meinung gelangt, daß die Abwesenheit von Vibrionen auf Ausstrichpräparaten aus den Elektivnährböden uns noch nicht dazu berechtigt, die Resultate der betreffenden Untersuchung als negativ zu betrachten; infolgedessen habe ich in diesen Versuchen eine Überimpfung aus der ersten Aussaat auf den gewöhnlichen alkalischen Agar auf Petrischalen ohne vorläufige Untersuchung von Ausstrichpräparaten unternommen (vgl. *Verzàr* und *Weszeczki*). Die Überimpfung auf Petrischalen erfolgte als Regel nach 8, 24 und 48 Stunden. Jede Petrischale wurde besät mit einer Platinöse von $^3/_4$ mm[3]) im Durchmesser des Impfmaterials. Die Agaraussaat auf Petrischalen wurde 16—18 Stunden nach der Beimpfung untersucht, wobei alle gewachsenen Kolonien gezählt und die choleraverdächtigen besonders vermerkt

---

[1]) Ich verwendete das Peptonum Witte aus den Vorräten, die seinerzeit bei den deutschen Sanitätsbehörden zur Zeit des Evakuierens der Ukraine (1919) eingekauft wurden.

[2]) Zur Vermeidung der individuellen Schwankungen in der Zusammensetzung der Galle gebrauchte ich stets die Galle von mehreren, mindestens 5—6 Tieren.

[3]) Die Anwendung einer Normalöse hätte die Verwendung von drei Petrischalen oder eine vorherige Verdünnung des Aussaatmaterials benötigt; beides hielt ich in diesem Falle für unzweckmäßig.

wurden; diese letzteren wurden der mikroskopischen Agglutinationsprobe unterzogen; die positiv reagierenden Kolonien jedesmal gezählt. Die Resultate der Untersuchung wurden als positiv betrachtet, wenn in Kulturen, welche aus den verdächtigen Kolonien abgeimpft wurden, die Agglutinationsprobe mit einem spezifischen Serum in Verdünnungen, die nahe dem Agglutinationstiter des Serums standen, makroskopisch positiv ausfiel. — Die Resultate wurden als negativ betrachtet im Falle, wenn bei ergänzenden Impfungen aus der ersten Aussaat auf alkalischen Agar, nach 24 und 48 Stunden gemacht, keine Cholerakolonien sich entwickelten.

Bei der Bewertung meiner Untersuchungen konnte ich vor allem vermerken, daß, *was den Nachweis des Choleravibrio betrifft, alle drei von mir angewandten Nährböden ganz gleiche Resultate ergeben haben.* Kein einziges Mal konnte ich die Entwicklung choleraähnlicher Vibrionen beobachten (vgl. *Kolle*, *Gotschlich*, *Hetsch*, *Lentz* und *Otto* und *Haendel* und *Baerthlein*). Die Anwesenheit des Choleravibrio wurde von mir in 21 Fällen (14 Kranke und 7 Bacillenträger) festgestellt. Auf den beiden Modifikationen der Ottolenghischen Nährflüssigkeit erfolgte als Regel ein gutes Wachstum der Choleravibrionen schon nach 8 Stunden, alsdann konnten sie schon ohne weiteres durch Überimpfung auf gewöhnlichen alkalischen Nähragar festgestellt werden. Kein einziges Mal konnte ich eine Verzögerung ihrer Entwicklung in der Gallenährflüssigkeit im Vergleich zum Peptonwasser konstatieren (vgl. *Schürmann* und *Abelin - Rosenblatt*). Das Aussehen des Nährbodens änderte sich durch das Wachstum des Choleravibrio nicht (vgl. *Weisskopf*).

Die auf den drei von mir angewandten Nährböden erhaltenen Resultate wiesen quantitativ bedeutende Unterschiede auf[1]). Vor allem war die Gesamtzahl der sich entwickelnden Bakterien, speziell auch der Choleravibrionen, als Regel, sowohl nach 8 Stunden wie auch nach 24 Stunden am größten im Peptonwasser, am geringsten in der 1. Modifikation der *Ottolenghi*schen Nährflüssigkeit; die 2. Modifikation dieses Nährbodens nahm in dieser Beziehung eine Mittelstellung ein. Das prozentual-quantitative Verhältnis des Choleravibrio zur Gesamtzahl der Bakterien erwies sich nach 8 Stunden am höchsten in der 1. Modifikation der Gallenährflüssigkeit (im Mittel 63,5%), am geringsten im Peptonwasser (41,7%); die 2. Modifikation ergab übereinstimmende Resultate mit denen des Peptonwassers (45,9%). Nach 24 Stunden waren die Unterschiede der beiden ersten Nährböden noch mehr ausgesprochen:

---

[1]) Angesichts der Übereinstimmung betreffs der An- oder Abwesenheit der Choleravibrionen der von mir auf allen drei Nährböden erhaltenen Resultate konnte ich deren Elektivität nicht anders zum Ausdruck bringen (vgl. *Berlin*), als durch Ausrechnung des prozentualen Verhältnisses der Zahl der Cholerakolonien zur Gesamtzahl aller Kolonien, die auf den Petrischalen gewachsen waren.

die 1. Modifikation ergab für Choleravibrionen einen Mittelwert von 76,5%, im Peptonwasser ging die Zahl bis 24,7% herunter; die 2. Modifikation ergab ungefähr dasselbe Verhältnis (47,8%) wie nach 8 Stunden. Einigermaßen deutliche Unterschiede bei der Aussaat der Stühle von Kranken und von Bacillenträgern konnte ich nicht feststellen.

Tabelle.

Zusammenfassung der Resultate.

Nährboden	Resultate der Aussaat nach 8 Std.				Resultate d. Aussaat nach 24 Std.			
	Zahl der Untersuchungen	Zahl der Cholerakolonien *)	Gesamtzahl der Kolonien **)	Procentzahl der Cholerakolonien	Zahl der Untersuchungen	Zahl der Cholerakolonien	Gesamtzahl der Kolonien	Procentzahl der Cholerakolonieu
Peptonwasser	16	493	1176	41,7	9	452	1826	24,7
1. Modifikation der Nährflüssigkeit von *Ottolenghi*	16	212	334	63,5	9	379	495	76,5
2. Modifikation der Nährflüssigkeit von *Ottolenghi*	10	250	545	45,9	7	318	667	47,8

*) Zahl der bei allen Impfungen auf alkalischen Agar gewachsenen Cholerakolonien.

**) Die Gesamtzahl aller bei denselben Impfungen gewachsenen Kolonien.

Beide Modifikationen der Ottolenghischen Nährflüssigkeit haben in meinen Versuchen *eine deutliche Elektivität den Choleravibrionen gegenüber erwiesen,* wobei *die elektiven Eigenschaften der 1. Modifikation* (ohne Nitratenzusatz) als Regel *viel deutlicher ausgesprochen waren.* In dieser Beziehung stimmen meine Resultate mit den Angaben von *Haendel* und *Baerthlein.*

Die absolute Zahl der in der Gallenährflüssigkeit während angegebener Zeit sich entwickelnden Choleravibrionen ist ungefähr halb so groß als im Peptonwasser. Ich glaube, daß die Ursache der weniger üppigen Entwicklung der Choleravibrionen in der Nährflüssigkeit von *Ottolenghi* im Vergleich zum Peptonwasser nicht in besonderem, hinderndem Einfluß der Galle (s. *Schürmann* und *Abelin-Rosenblatt, Schapscheff*), sondern im geringeren Wert der Gallennährflüssigkeit als Nährsubstrates zu ersehen ist; als Beweis kann die Tatsache gelten, daß in der 2. Modifikation, die an Nährwert die erste übertrifft (Zusatz von Nitraten), die absolute Zahl der Choleravibrionen deutlich zunimmt (bei gleichzeitigem bedeutenden Ansteigen der Zahl der begleitenden Bakterien).

In diesen Versuchen über die Anwendung des Nährbodens von *Ottolenghi*, verfertigt aus 4 verschiedenen Portionen Galle im Laufe 2 ver-

schiedener Epidemien, ergab dieser Nährboden immer gleiche Resultate; daraus können wir folgern, daß die Unterschiede in der Zusammensetzung der von mehreren Tieren erhaltenen Gallengemische nicht so beträchtlich sind, daß sie einen einigermaßen bedeutenden Einfluß auf die Resultate der Anwendung der *Ottolenghi*schen Nährflüssigkeit auszuüben vermochten. Durch Zusatz einer bestimmten Menge von Alkali (Na_2CO_3) wird wahrscheinlich in gewissen Grenzen ein Optimum der Reaktion der Gallenährflüssigkeit erreicht[1]), ebenso wie dies auch für das Peptonwasser der Fall ist.

Die elektiven Eigenschaften der Nährflüssigkeit von *Ottolenghi*, besonders in der 1. Modifikation, erwiesen sich in meinen Versuchen, ebenso wie in den Versuchen von *Haendel* und *Baerthlein* höher als die des Peptonwassers, aber die Zahl der gemachten Beobachtungen ist relativ zu gering, ebenso wie auch die Zahl der in dieser Beziehung erforschten Stämme von Choleravibrio (im ganzen habe ich 21 Stämme erhalten), als daß ich schon jetzt die größere Elektivität der Nährflüssigkeit von *Ottolenghi* als bewiesen betrachten konnte — wenn ich auch der Meinung bin, daß auf Grund der dargelegten Beobachtungen die beiden Nährflüssigkeiten, namentlich *das Peptonwasser und die Nährflüssigkeit von Ottolenghi*, obwohl die absolute Zahl der im Peptonwasser sich entwickelnden Choleravibrionen zweifellos höher ist, doch *in bezug auf ihre Elektivität als gleichwertig zu betrachten sind.* In den Fällen, wo die Verwendung des Peptonwassers aus irgendwelchen Gründen unmöglich ist, kann dasselbe, meiner Ansicht nach, durch die Gallenährflüssigkeit mit Erfolg ersetzt werden. Die Entscheidung der Frage über die Möglichkeit eines vollständigen Ersatzes des Peptonwassers durch die Nährflüssigkeit von *Ottolenghi* halte ich für noch nicht spruchreif.

Ich meine aber, daß schon jetzt, abgesehen von Entscheidung der Frage über die Möglichkeit des Ersatzes des Peptonwassers durch die Nährflüssigkeit von *Ottolenghi* bei der praktischen Choleradiagnose (welche nur zum quantitativen Vergleich der elektiven Eigenschaften der beiden Nährboden Beziehung hat), es als bewiesen gelten muß, daß die Gallenährflüssigkeit eine bedeutende (wenn die Elektivität des Peptonwassers als Maßstab angenommen wird) Elektivität gegenüber den Choleravibrionen besitzt, obwohl sie ihrem Wesen nach einen empirischen Elektivnährboden darstellt. Diese Tatsache in Anbetracht der zweifellosen Elektivität anderer Nährböden von ganz anderer chemischer Zusammensetzung (das Peptonwasser, die Nährböden von *Dieudonné*, *Esch*, *R. Kraus*, *Zeki Zia* und *Zubrzciky* u. a.) kann, meiner Ansicht

[1]) Aus technischen Gründen konnte ich nicht in meiner Arbeit die Bestimmung p_H in den von mir angewendeten Nährböden und die Erforschung des Einflusses dieses Faktors unternehmen.

nach, als Anhaltspunkt für weitere Untersuchungen zwecks Auffindung wissenschaftlich begründeter Elektivnährboden für den Choleravibrio dienen.

An dieser Stelle möchte ich dem sehr verehrten Herrn Prof. *M. P. Nestschadimenko* meinen Dank für das Interesse für meine Arbeit aussprechen.

Zusammenfassung.

1. Obwohl das Peptonwasser eine zweifellose Elektivität gegenüber dem Choleravibrio besitzt, kann es nicht als streng spezifischer Elektivnährboden betrachtet werden, da es durch genaue Kenntnis der Biologie (Biochemie, Stoffwechsel u. dgl. m.) des betreffenden Mikroorganismus nicht ergründet ist.

2. Die Gallenährflüssigkeit von *Ottolenghi* hat bei den Untersuchungen der Cholerastühle, in bezug auf Auffinden oder Nichtauffinden von Choleravibrionen, Resultate ergeben, die sich von den bei der gleichzeitig durchgeführten Anwendung des Peptonwassers erhaltenen nicht unterscheiden.

3. Die Gesamtzahl der Bakterien und die Zahl der Choleravibrionen, welche sich in dieser Nährflüssigkeit im Laufe von 8–24 Stunden entwickeln, erwies sich geringer als im Peptonwasser. Prozentualiter war die Zahl der Choleravibrionen am höchsten in der 1. Modifikation der *Ottolenghi*schen Nährflüssigkeit, sie übertraf in dieser Hinsicht das Peptonwasser $1^1/_2$ mal nach 8 Stunden und 3 mal nach 24 Stunden; die 2. Modifikation der Nährflüssigkeit von *Ottolenghi* ergab ähnliche Resultate wie das Peptonwasser.

4. Die festgestellten Tatsachen können angesichts der zweifellosen Elektivität anderer Nährböden von ganz anderer chemischer Zusammensetzung als Anhaltspunkt für die Aufsuchung wissenschaftlich begründeter, spezifischer Elektivnährböden für die Choleravibrionen dienen.

Literaturverzeichnis.

Abel und *Claussen*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **17**. — *Berlin*, zit. nach L. Lange. — *Bocchia*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **60**. — *Bronstein* und *Krontowski*, Wratschebnaja Gaseta 1916, Nr. 41. (Russisch.) — *Bujwid*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **4**. — *Gotschlich*, s. Kolle, Gotschlich u. a. — *Haendel* und *Baerthlein*, Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte **40**. — *Hartley, P.*, Journ. of pathol. a. bacteriol. **25**, Nr. 4, S. 479. — *Hetsch*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **45**. — *Hammarsten*, Ergebn. d. Physiol. **4**. 1905. — *Joetten*, zit. nach L. Lange. — *R. Koch*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **14**. — *Kolle, Gotschlich, Hetsch, Lentz* und *Otto*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **44**. — *Kolle* und *Schürmann*, Handb. d. pathol. Mikroorg. von Kolle und Wassermann **4**,

2. Aufl. — *Korschun*, Russ. Wratsch. 1915, Nr. 43. (Russisch.) — *Kraus R.*, *Zeki Zia* und *Zubrzciky*, Wien. klin. Wochenschr. 1911. — *Krombholz* und *Kulka*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **42**. — *Kulescha*, Klin. Jahrb. **24**, Ref.; Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. **51**. — *Lange, L.*, Handb. d. mikrob. Technik von R. Kraus und P. Uhlenhut **2**, 821. 1923. — *Ottolenghi*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **58**. — *Schapscheff*, Russ. Wratsch. 1916, Nr. 13. (Russisch.) — *Schürmann* und *Abelin-Rosenblatt*, Med. Klinik 1913, Nr. 4. — *Sgalitzer* und *Löwy*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **69**. — *Tanda*, Hyg. Rundschau 1911; Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. **51**. — *Teruuchi* und *Hida*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **63**. — *Verzár* und *Weszeczki*, zit. nach L. Lange. — *Weisskopf*, Wien. klin. Wochenschr. 1911. — *Wohlgemuth*, Handb. d. Biochemie von Oppenheimer **3**, H. 1, S. 202.

(Aus dem Bakteriologischen Institut in Charkow.)

Experimentelle Bestätigung der Unwirksamkeit normalen Serums auf die Diphterieintoxikation.

Von
Dr. Glusman.

Bingels Arbeit über die Wirkung des normalen Pferdeserums bei Diphtherie rief eine ganze Reihe experimenteller Untersuchungen hervor, die die früheren Angaben über die ausschließliche Bedeutung des Antitoxingehaltes des Serums völlig bestätigten, unabhängig davon, ob die Intoxikation durch das reine Toxin oder durch virulente Diphtheriekultur hervorgerufen wird. Hierauf beziehen sich die Arbeiten von *Kolle* und *Schlossberger*, *Friedberger*, *Meyer*, *Sato* u. a.

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von *Machie*[1]), wonach das normale Serum von Pferden, Rindern, Kaninchen, Schafen, Katzen, Meerschweinchen und Menschen imstande ist, in Dosen von etwa 1 ccm Meerschweinchen gegen eine tödliche Dosis virulenter Diphtheriebouillonkultur oder Diphtherietoxin zu schützen, bei gleichzeitiger subcutaner Einführung; 2 ccm Pferdeserum schützten sogar gegen die 10fach tödliche Giftdosis.

Da das Meerschweinchenserum nach dem Verf. kein Antitoxin enthält, so kann nach seiner Meinung die Wirkung des Serums nicht eine antitoxische sein. Neu ist in dieser Arbeit ferner, daß der Verf. nicht nur mit Pferdeserum, sondern auch mit dem Serum anderer Tiere gearbeitet hat.

Dieser Umstand veranlaßte uns, analoge Experimente zu machen. Zunächst hatten wir keine virulente Diphtheriekultur zur Verfügung, daher haben wir die Versuche zuerst mit reinem Toxin nachgeprüft. Später gelang es uns, eine virulente Diphtheriekultur zu bekommen, die bei Versuchen mit normalem Serum von Ziegen und Rindern dieselben Resultate wie das reine Toxin ergab. Wir bestimmten bei allen unseren Sera den Gehalt an Antitoxin nach *Römers* Methode mit der Abänderung von *Lewin*[2]). Dann injizierten wir einem Meerschweinchen mit Diphtherietoxin bzw. Kultur (siehe Bemerkungen, Tab.) größere Mengen der betreffenden Sera.

---

[1]) Journ. of immunol. 8, 35. 1923; referiert Bull. Pasteur 1923, S. 896.

[2]) Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, **67**, 479.

Versuche an Meerschweinchen.

Nr.	Gewicht	Zahl d. tödlichen Minimaldosen v. Di.-Toxin	Serummenge ccm	Art des Serums	Antitoxingehalt in 1 ccm des Serums	Datum der Injektion	Ausgang	Bemerkungen
						1924	1924	
1[1]	370	3	3,6	Kanin. 24	$< {}^{1}/_{100}$	11. I.	† 13. I.	
2	290	3	6	„ 19	$< {}^{1}/_{100}$	21. I.	† 23. I.	
3	250	3	6	„ 26	$< {}^{1}/_{100}$	21. I.	† 23. I.	
4	300	3	5	„ 28	$< {}^{1}/_{100}$	30. I.	† 1. II.	
5	290	3	5	„ 30	$< {}^{1}/_{100}$	30. I.	† 1. II.	
6	250	3	${}^{3}/_{400}$	Pferd	400	21. I.	überlebt	Kontr. mit Antitoxin
7	300	—	6	Kanin. 19 u. 26	$< {}^{1}/_{100}$	21. I.	„	Nur mit Serum ohne Toxin behandelt
8	290	3	5	Ziege	$< {}^{1}/_{100}$	1. II.	† 6. II.	Das Meerschw. erhält nach 5 Std. ungefähr 400 I.E.
9	270	3	5	„	$< {}^{1}/_{100}$	1. II.	† 3. II.	Das Meerschw. hat nach 5 Std. 5 ccm Ziegenser. erhalten
10	240	3	2	„	$< {}^{1}/_{100}$	25. II.	† 27. II.	
11	200	3	2+10 I.E.	„	$< {}^{1}/_{100}$	25. II.	überlebt	Kontr.: Antitoxin dem Ziegenser. zugesetzt
12	270	3	5	Meerschw.	$< {}^{1}/_{100}$	6. II.	† 8. II.	
13	390	3	5	„	$< {}^{1}/_{100}$	9. II.	† 11. II.	
14	240	3	1	Meerschw. 108	< 10	15. II.	überlebt	Das serumliefernde Meerschw. 108 war zuerst mit Toxin-Antitoxin-Misch., dann mit reinem Toxin vorbehandelt
15	240	3	5	Rind	$< {}^{1}/_{100}$	15. II.	† 17. II.	
16	240	3	5	„	$< {}^{1}/_{100}$	15. II.	† 17. II.	
17	250	3	5	„	$< {}^{1}/_{100}$	15. II.	† 17. II.	
18	280	3	5	„	$< {}^{1}/_{100}$	15. II.	† 17. II.	
19	290	—	5	„	$< {}^{1}/_{100}$	23. II.	überlebt	
20	250	3	2	Hund	$< {}^{1}/_{100}$	25. II.	† 27. II.	
21	240	3	1	„	$< {}^{1}/_{100}$	25. II.	† 27. II.	
22	270	3	2	„	$< {}^{1}/_{100}$	27. II.	† 29. II.	
23	260	3	2	„	$< {}^{1}/_{100}$	27. II.	† 29. II.	
24	250	—	2	„	$< {}^{1}/_{100}$	27. II.	überlebt	Kontr.: Serum allein
25	300	3	5	Mensch	< 1	15. II.	„	
26	290	3	2	„	> 1	25. II.	„	
27	250	3	2	„	$< {}^{1}/_{50}$	9. III.	† 11. III.	
28	250	3	2	Pferd	$< {}^{1}/_{100}$	25. II.	† 27. II.	
29	220	3	2	„	> 1	25. II.	überlebt	
30	250	3	3	Ziege	$< {}^{1}/_{100}$	11. III.	† 12. III.	Das Serum wurde intraperitoneal eingeführt
31	340	3	3	Rind	$< {}^{1}/_{100}$	11. III.	† 13. III.	(s. o.)
32	250	${}^{1}/_{2}$ Diphteriekult. i. Bouill.	3+10 I.E.	Ziege	—	26. III.	überlebt	
33	280	„	3	Rind	$< {}^{1}/_{100}$	26. III.	† 28. III.	
34	340	„	3	Ziege	$< {}^{1}/_{100}$	26. III.	† 28. III.	

[1]) Das Serum wurde nur in diesem Versuche vor der Injektion im Reagensglas mit Toxin gemischt, während in allen anderen Fällen Toxin und Serum getrennt injiziert wurden.

Aus unserer zusammenfassenden Tabelle ist ersichtlich, daß das Serum von Kaninchen, Meerschweinchen, Rind, Hund, Pferd, Ziege und Mensch, wenn dasselbe kein Antitoxin enthält, die Meerschweinchen gegen die 3fach tödliche Dosis des Toxins oder der Diphtheriekultur (Meerschweinchen Nr. 33 und 34) bei gleichzeitiger Einspritzung subcutan oder intraperitoneal (Meerschweinchen Nr. 30 und 31) in verschiedener Menge nicht zu schützen vermag.

Es genügte aber, zu dem eingeführten normalen Serum eine kleine Menge von Antitoxin (Nr. 11 und 32) zuzusetzen oder Antidiphtheriepferdeserum (Nr. 6) bzw. Serum von Tieren der einen oder der anderen Gattung, das eigenes Antitoxin (Nr. 14, 25, 26, 29) enthält, zu injizieren, um die mit Toxin behandelten oder mit Kultur infizierten Meerschweinchen am Leben zu erhalten.

Auf Grund der völligen einheitlichen Resultate können wir bestätigen, daß das Diphtherietoxin im Tierorganismus nur durch Serum, welches Antitoxin enthält, und nicht durch Normalserum unschädlich gemacht werden kann.

(Aus dem Institut für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der tierärztlichen Hochschule in Brünn. — Vorstand: Prof. *Jan Lukeš*.)

Spirochätenbefunde beim Hundetyphus.

Von

Veterinärrat Dr. **Oskar Křiváček.**

Für die sicherste Methode zur Feststellung, ob eine Krankheit durch Spirochäten hervorgerufen wird, halte ich trotz ihrer Mängel die *Levaditi*sche, und zwar die Originalmethode.

Des öfteren gelang es mir nicht, trotz zweimaliger Wiederholung des Versuches, die Spirochäten zu färben, obwohl ich sie nach 3. Wiederholung in ungemein großer Menge vorfand. Ich bezweifle, daß die Ursache des Mißerfolges der Umstand wäre, daß im untersuchten Teilchen keine Spirochäten waren, eher halte ich es für möglich, daß irgendeine kleine, mir unbekannte Abweichung bei der Durchführung der Methode es verschuldete, daß sich die Spirochäten mangelhaft mit Silber imprägnierten. Daß es mir bei den mißglückten Fällen schien, als sehe ich schlecht imprägnierte Spirochäten wie Schatten, erweckt den Verdacht, daß es sich in der Tat in vielen Fällen nur um eine ungenügende Imprägnation aus mir unbekannten Gründen handelte. Ein derartiger Befund veranlaßte mich immer, die Imprägnation zu wiederholen, insolange ich nicht im Präparate deutlich Spirochäten fand, was mir dann auch immer gelang.

Eine andere Methode, die ich versuchte, war die nach *Nicolle*. Sie blieb erfolglos, ebenso, wie sich auch die Methode der Färbung mit Eisenhämatoxylin ganz und gar nicht bewährte.

Die Hundetyphusepidemie, die hier im Herbst und Winter der Jahre 1922—1923 herrschte, bot mir ein reichhaltiges Material zu Untersuchungszwecken. Ich untersuchte die Organe von 21 Hunden, die unter den klinischen Erscheinungen der Stuttgarter Hundeseuche verendeten und dem pathologischen Institut der tierärztlichen Hochschule in Brünn zur Sektion übergeben wurden.

Zu Kontrollzwecken imprägnierte ich ferner nach der Levaditischen Methode die Organe von 4 Hunden, und zwar zweier Hunde, die an der intestinalen Form, eines Hundes der an der pectoralen Form der Staupe eingegangen war und schließlich die Organe eines Hundes, der wegen seines Alters vertilgt wurde.

In den Organen von 17 Hunden konnte ich Spirochäten in der weiter beschriebenen Weise feststellen; die Untersuchung der Organe von 4 Hunden verlief ergebnislos. Doch weder der klinische Befund, noch der pathologisch-anatomische Befund bei den letztgenannten 4 Tieren

läßt mit voller Gewißheit auf Stuttgarter Hundeseuche schließen. Es dürfte sich vielmehr bei zweien dieser Hunde auf Grund des Sektionsbefundes um *Febris canum catarrhalis*, bei dem 3. Hunde um eine ascendierende *Nephritis* nach Blasenentzündung gehandelt haben und beim 4. Hunde wurde bei der Sektion eine eitrige *Bronchopneumonie* mit metastatischen Abscessen in den Nieren vorgefunden. In den Organen der 4 zu Kontrollzwecken untersuchten Hunde, konnte ich trotz eifrigsten Suchens und trotz wiederholter Imprägnation Spirochäten nicht feststellen.

Als Hauptfundort der *Spirochaeta melaenogenes* sind die Nieren zu bezeichnen, und zwar sind es regelmäßig die Harnsekretionskanälchen, in welchen die Spirochäten intra- und extracellulär zu finden sind. In vielen Fällen waren sie hier in solchen Mengen vorhanden, daß sie beinahe das Lumen der Kanälchen ausfüllten und zu Knäueln sich verdichteten. Neben diesen Haufen waren sie einzeln in typisch gewundener Schraubenform zu sehen. Namentlich im Plasma des Epithels der Kanälchen, wo sie gewöhnlich einzeln vorkamen, boten sie das typische Bild der schraubenförmig gewundenen Spirochäten mit häufig kugelförmigen Enden. An Stellen, wo sie Knäuel bildeten, fand man neben gut erhaltenen Formen scheinbar zerfallende Spirochäten in Form von kurzen Fasern und punktförmigen Gebilden. Die Knäuel der Spirochäten waren oft so dicht, daß sie bei oberflächlicher Betrachtung unter dem Mikroskope einer homogenen schwarzen Masse ähnelten. Beim genauen Hinsehen aber konnte man deutlich, namentlich am Rande dieser Masse, die einzelnen, dicht aneinanderliegenden Spirochäten wahrnehmen. Es hat ferner den Anschein, daß die Spirochäten einer ganz bestimmten Lokalisation folgen, denn in ein und demselben Präparate fand man Harnkanälchen, die in einer gewissen Richtung lagen, reich an Spirochäten, wobei sämtliche übrigen Kanälchen frei von ihnen waren.

In den Ausführungskanälchen der Nieren waren sie nur vereinzelt zu sehen und ebenso in den Gefäßen. Nicht außer acht zu lassen sind aber die in den Harnkanälchen häufigen Harnzylinder, denn auch in ihnen sind manchmal Spirochäten anzutreffen. Hingegen gelang es mir aber niemals Spirochäten in den Glomeruli nachzuweisen.

Der Befund in den übrigen Organen ist bei weitem nicht so reichhaltig und vor allem inkonstant. In 6 Fällen fand ich Spirochäten in der Wand der großen Gefäße, in ebenso viel Fällen in der Milz, in 7 Fällen in der Leber, in 3 Fällen im Pankreas, in weiteren 3 Fällen in der ulcerierten Schleimhaut der Maulhöhle. Ich fand sie größtenteils in den fixen Elementen, aber immer vereinzelt und nach langem, mühevollem Suchen. Eine besondere Erwähnung verdient aber der Befund des Intestinaltraktes. Bei insgesamt 3 der untersuchten Fälle fand ich Spirochäten in der Magen- oder Darmwand, und zwar beinahe ausschließlich

in deren tieferen Schichten, so daß die oft geäußerte Ansicht der Invasion von im Verdauungstrakte saprophytisch lebenden Spirochäten durch die lädierte Schleimhaut in den Organismus unwahrscheinlich ist. Sie ist als widerlegt zu betrachten durch meine Untersuchung von Hunden, die an der intestinalen Form der Staupe erkrankt waren und deren Darmschleimhaut starke Läsionen aufwies. Denn trotz wiederholter Imprägnation nach *Levaditi* fand ich bei diesen Kontrollfällen weder Spirochäten noch ihnen ähnliche Gebilde, sei es in der Magenwand oder in der Darmwand oder in den Nieren.

Ich erwähnte eingangs eine gewisse Unverläßlichkeit der Levaditfärbung. Dies scheint die Ursache der negativen Ergebnisse zu sein, die die an der internen Klinik der Wiener tierärztlichen Hochschule vorgenommenen Untersuchungen zeigten. Ich begegnete bei meinen Untersuchungen denselben Schwierigkeiten wie *Bauer* in Wien und betonte schon die Notwendigkeit der Wiederholung des Versuches bei negativem Ausfall.

Vielleicht arbeitete *Bauer* mit zu frischem Material, denn ich glaube, daß das Gelingen des Versuches mit der Dauer des Fixationsprozesses im Zusammenhange steht. Die Untersuchungen, die voriges Jahr von *Lukeš* und *Derbek* an den Nieren der infizierten Meerschweinchen vorgenommen wurden, hatten bis auf einen einzigen Fall ein negatives Ergebnis. Die Wiederholung der Versuche mit demselben Material im heurigen Jahre ergab dagegen in sämtlichen Nieren der Meerschweinchen, die im akuten Stadium der Krankheit eingingen, Spirochäten in reicher Menge.

In mißlungenen, d. i. schlecht imprägnierten Präparaten, sehen die Spirochäten wie Zellkonturen aus, und es ist oft schwer, sie von diesen zu unterscheiden. Wird aber die Imprägnation wiederholt, sind sie dann deutlich sichtbar. Es erfordert somit der Nachweis von Spirochäten bei negativem Resultat unbedingt eine Wiederholung des Versuches.

Der Spirochätenbefund bei der Stuttgarter Hundeseuche weist insofern eine Ähnlichkeit auf mit der *Spirochaeta icterogenes* bei der Weilschen Krankheit, als auch bei dieser die Spirochäten vornehmlich in den Harnkanälchen der Nieren zu finden sind, entweder frei oder in den Epithelien (*Herxheimer*, *Fraenkel*, *Busch*, *Miller*, *Inada* u. a.). Besonders *Inada* wies sie regelmäßig und in sämtlichen Fällen in den Nieren nach. Außerhalb der Nierenkanälchen wurden sie bei der Weilschen Krankheit für gewöhnlich nicht vorgefunden bis auf einen Fall, den *Miller* anführt. In den anderen Organen, wie in der Milz, Leber, Nebenniere, Pankreas, in der Magen- und Darmwand wurden sie vereinzelt nachgewiesen, ähnlich wie in unserem Falle.

Ich will nicht unterlassen, auf einige Spirochätenfunde hinzuweisen, die vielleicht in einen Zusammenhang mit den meinigen zu bringen wären. So fanden *Uhlenhut* und *Fromme* während einer Epidemie der Weilschen Krankheit in der Leber eines Hundes, der unter den Erscheinungen eben dieser Krankheit verendete, vereinzelte Spirochäten. *Fairise* und *Thiery* fanden Spirochäten in den Abscessen der Mundschleimhaut bei einem Falle einer hämorrhagischen *Gastroenteritis*. Im Jahre 1910 be-

schrieb *Lucet* Spirochäten beim Hundetyphus in den blutigen Massen der veränderten Schleimhautteile des Verdauungstraktes, doch bezeichnen *Ball* und *Roquet* diese Spirochäten als nichtpathogen und als nicht im Zusammenhange mit dieser Krankheit und begründen ihre Einwendungen mit der Tatsache, daß Spirochäten auch unter normalen Verhältnissen im Darmtrakte saprophytisch leben.

Ergebnisse.

In 17 von 21 Fällen von Stuttgarter Hundeseuche, wobei die 4 negativen nicht mit Sicherheit als Hundetyphus anzusprechen sind, wurden in der Niere mit Hilfe der Methode nach *Levaditi* Spirochäten gefunden. Ihr Nachweis in den übrigen Organen ist minder sicher und verhältnismäßig nicht häufig. Auch der histologische Befund spricht dafür, daß der Hundetyphus eine durch Spirochäten hervorgerufene Erkrankung ist.

Die Methode ist brauchbar zur Diagnosestellung.

Literaturverzeichnis.

Lukeš, Jan, Biologický list 8, Nr. 5—6. — *Lukeš, Jan,* Zvěrolekařský obzor, **15**, Nr. 11. — *Lukeš, Jan,* Deutsche tierärztl. Wochenschr. 37. 1923. — *Lukeš, Jan* und *Derbek, M.* Tierärztliches Archiv, III. Jahrg. 1923; Zvěrolekařský Sbornik **1**, 4, 1923, Nr. 1. — *Bauer, Thomas,* Deutschösterr. tierärztl. Wochenschr., 5. Jahrg. Nr. 21.

(Aus der Seuchenabteilung des Instituts „Robert Koch". — Abteilungsleiter: Prof. Dr. *Schnabel.*)

Über die Beziehung des Bacterium proteus vulgare (Hauser) zur Fleischvergiftung.

Von
Hans Cohn.

Die Rolle, die das Bacterium proteus vulgare seit seiner Beschreibung durch *Hauser* im Jahre 1885 gespielt hat, ist überaus wechselvoll. Es wurde nicht nur beschuldigt eine Reihe örtlicher und allgemeiner Infektionen hervorgerufen zu haben, sondern galt nach den Untersuchungen *Jaegers* sogar eine Zeitlang als verdächtig, der Erreger der *Weil*schen Krankheit zu sein, und die Bedeutung der Proteusbefunde beim Fleckfieber ist auch heute noch nicht völlig geklärt. Außerdem ist eine Reihe von Fällen von Nahrungsmittelvergiftungen beschrieben worden, die durch das Bacterium proteus hervorgerufen sein sollten, und im Jahre 1914 erschien in den „Annales de l'Institut Pasteur" eine Arbeit von *Metschnikoff*, in der es als der „führende Erreger" der Cholera infantum bezeichnet wurde. Eine andere Gruppe von Autoren sieht in ihm nur einen harmlosen überall zu findenden Saprophyten, und *Hofmeister* bezeichnet ihn als den „echten Proletarier der Bakterienwelt".

Die Beziehung des Bacterium proteus zur Frage der Nahrungsmittelvergiftungen ist Gegenstand einer Reihe von Untersuchungen gewesen, die jedoch zu keiner endgültigen Klärung führten. Ein Teil der Autoren hält — wie bereits bemerkt — den Proteus für eine zufällige, harmlose Verunreinigung des Untersuchungsmaterials, während andere ihn auf das Bestimmteste als das ätiologische Moment der betreffenden Nahrungsmittelvergiftungen ansprechen.

Die Reihe der letzteren beginnt *E. Levy*, der bei einer Massenerkrankung von 20 Personen dem Bacterium proteus die Schuld gab, da es sich bei einer Durchforschung der Räume des betreffenden Restaurants auch „massenhaft" im Eisschrank nachweisen ließ. Derselbe Autor berichtet weiter, daß die Identität des durch Bacterium proteus gebildeten Giftes mit dem „Sepsin", einem aus gefaulter Bierhefe krystallinisch dargestellten Gift von *Schmiedeberg* und *Bergmann* anerkannt worden sei. Dieser Behauptung wurde jedoch später von *Fornet* und *Heubner* widersprochen.

Wesenberg, Glücksmann, Silberschmidt, Poels und *Dhont* berichten über Fleisch- und Wurstvergiftungen durch Bacterium proteus, *Bertarelli* und *Marchelli* über

Veränderungen des Senfes durch Proteus und dadurch hervorgerufene Erkrankungen, *Dieudonné* über solche in Kartoffelsalat, *Pfuhl*, *Mayer* und *Mandel* und zuletzt *Bärthlein* über Massenerkrankungen von Soldaten, die durch den Genuß von Fleisch- und Fischwaren, welche mit Proteus infiziert waren, verursacht worden waren. Die letztgenannte Arbeit von *Bärthlein* stammt aus dem Jahre 1918 und schildert „ausgedehnte Wurstvergiftungen", bedingt durch Bacterium proteus vulgare", wonach 2000 Soldaten nach Genuß der infizierten Würste erkrankten.

Aus dieser Aufzählung geht hervor, wie wichtig die Entscheidung der Frage in praktischer Hinsicht ist. Die klinischen Symptome werden von allen Autoren ziemlich übereinstimmend folgendermaßen angegeben: Sehr stürmischer Beginn der Erkrankung; Kollaps; kleiner, frequenter Puls; sehr heftige „cholera"- oder „ruhrähnliche" Diarrhöen; oftmals Erbrechen. Die Patienten pflegen sich jedoch in 2—3 Wochen völlig zu erholen, wenn nicht — was verhältnismäßig selten vorkommt — der Kranke gleich dem ersten Ansturm erliegt.

Unsere Aufmerksamkeit wurde erneut auf den Proteus und seine Beziehungen zur Frage der Fleisch- und Wurstvergiftungen gelenkt, als im Sommer vorigen Jahres erstens auffallend viel Fleisch- und Wurstmaterial zur bakteriologischen Untersuchung eingesandt wurde, aus welchem sich in den meisten Fällen der Proteus isolieren ließ, und zweitens auf den Stuhlplatten solcher Patienten, bei denen Verdacht auf Ruhr bestand, — und zwar fast nur bei solchen — der Proteus sehr häufig die normale Darmflora überwucherte. Die in der Literatur oft zu findende Bezeichnung „proteusähnliches Stäbchen" deutet darauf hin, daß die Feststellung der Identität des Keimes nicht immer präzis genug erfolgte. Jetzt gewährt der von *Zeiss* sehr sorgfältig ausgearbeitete „Steckbrief" für den Proteus die Möglichkeit, ihn sicher zu diagnostizieren. Jedoch unterliegen einige seiner Eigenschaften erheblichen Schwankungen. So ist z. B. das Indolbildungsvermögen sehr wechselnd, bei einigen Stämmen am stärksten nach 24 Stunden, bei anderen nach 48 oder 72 Stunden; ein Stamm ergab sogar auffallenderweise die sog. „Indol-Nitrose-Reaktion", d. h., es trat bereits nach Zusatz des 1. *Ehrlich*schen Reagens zu der Bouillonkultur ein deutlicher roter Farbring auf, eine Beobachtung, die *Steensma* bereits einmal an einem Proteusstamm beschrieben hat. Andererseits trifft man nicht selten Stämme, die überhaupt kein Indol bilden (Proteus anindologenes von *van Longhem*).

Auch die Pathogenität für Versuchstiere, auf die näher einzugehen ist, schwankt so beträchtlich, daß sich ein allgemeingültiges Urteil darüber nicht fällen läßt. Nach *Jaegers* Untersuchungen läßt sich die Virulenz des Bacterium proteus durch Tierpassage, hohe Temperatur und durch die Anwesenheit anderer Bakterien erhöhen.

Andererseits kann auch der Proteus die Virulenz anderer pathogener Mikroorganismen erhöhen. *Hauser* berichtet über die interessante Beobachtung, daß „Streptokokken, welche normalen Tieren gegenüber

ihre Virulenz bereits verloren haben, gleichwohl Eiterungen erzeugen und ihre Virulenz wiedererlangen, wenn man den Tieren gleichzeitig, und zwar an einer beliebigen Stelle, die Stoffwechselprodukte von Proteus injiziert."

Eine Prüfung der Tierpathogenität, die auf Grund der oben mitgeteilten Befunde von mir an weißen Mäusen vorgenommen wurde, ergab, daß subcutane oder selbst intraperitoneale Injektion einer geringen Menge des verdorbenen Fleisches oder einer Aufschwemmung einer Reinkultur von Proteus gewöhnlich nicht imstande war, die Tiere erheblich zu schädigen, daß hingegen die Fütterung mit durch Proteus zersetztem Fleische die Mäuse fast regelmäßig zu Tode brachte.

Der Versuch wurde so ausgeführt, daß gekochtes Fleisch in zwei Hälften geteilt, davon die eine mit Proteus beimpft und 24 Stunden bebrütet wurde. Die Mäuse, die mit diesem Fleisch ernährt wurden, waren gewöhnlich am 3. oder 4. Tage tot. Aus Herzblut und Peritoneum ließ sich regelmäßig Proteus züchten. Die Kontrolltiere, die das nichtbeimpfte Fleisch gefressen hatten, blieben am Leben.

Versuch 1. 3 Mäusen werden je 2 ccm Bouillonaufschwemmung des proteuszersetzten Fleisches subcutan injiziert. Während der 12tägigen Beobachtungsdauer zeigen alle 3 keinerlei Krankheitserscheinungen.

Versuch 2. Intraperitoneale Injektion einer gleichen Menge des gleichen Materials an 3 Mäusen. Eine davon erkrankt am 3. Tage nach der Injektion, erholt sich jedoch am Tage darauf wieder und bleibt am Leben.

Versuch 3. 3 Mäusen werden je 2 ccm Reinkultur eines Proteusstammes subcutan injiziert. Eine von ihnen erkrankt am 2. Tage, erholt sich jedoch am 4. und bleibt nun ohne Krankheitssymptome.

Versuch 4. Intraperitoneale Injektion der gleichen Menge des gleichen Materials. Am 3. und 4. Tage darauf zeigt je eine Maus vorübergehend Krankheitserscheinungen.

Versuch 5. Fütterung von 3 Mäusen mit proteuszersetztem Fleisch. Am 2. Tage erkrankt die eine von ihnen, am 3. Tage die beiden anderen; nach 2 weiteren Tagen sind 2 von ihnen tot, 1 Tag später auch die dritte.

Versuch 6 (Kontrolle). Fütterung von 3 Mäusen mit nichtzersetztem Fleisch: Keinerlei Krankheitssymptome.

Mit Proteus beimpftes Brot hingegen hatte in Übereinstimmung mit Versuchen von *Pfuhl*, keine pathogene Wirkung, ebenso wie Hafer, der mit einer Aufschwemmung einer Reinkultur überzogen worden war. Fütterung mit Kartoffeln oder Rüben, die mit Proteus beimpft im Brutschrank gestanden hatten, tötete die Versuchstiere nur in wenigen Fällen.

Wird Fleisch, das durch Bacterium proteus zersetzt und nachträglich wieder sterilisiert wurde, verfüttert, so schädigt auch diese Nahrung die Tiere, wenn auch nicht in demselben Maße, wie das nichtsterilisierte. Der eine Teil der Tiere erholt sich nach deutlichen Krankheitserscheinungen, während der andere zugrunde geht.

Versuch 7. Fütterung von 3 Mäusen mit proteuszersetztem Brot. Während der 12tägigen Beobachtungsdauer zeigte keine von ihnen irgendeine Schädigung.

Versuch 8. Fütterung von 3 Mäusen mit proteuszersetzten, gekochten Kartoffeln: am 4. Versuchstage erkrankt eine von ihnen, am 5. die beiden anderen. Eine von ihnen stirbt am 7., während die beiden anderen sich wieder erholen.

Versuch 9. Fütterung von 3 Mäusen mit proteuszersetzten Rüben: am 4. Versuchstage erkranken alle 3, eine von ihnen stirbt 2 Tage darauf.

Versuch 10. Fütterung mit Hafer und Proteusaufschwemmung: Keine Krankheitserscheinungen.

Versuch 11. Fütterung mit proteuszersetztem, nachträglich sterilisiertem Fleisch: Alle 3 Mäuse erkranken (2 am 2., 1 am 3. Versuchstag). 2 von ihnen sterben 2 Tage später.

Versuch 12 (Kontrolle). Fütterung mit unzersetztem, sterilisiertem Fleisch: Keine Krankheitserscheinungen.

Sowohl der Ausfall dieser Versuche, als auch die Tatsache, daß die oben aufgezählten Berichte über Nahrungsmittelvergiftungen, hervorgerufen durch Bacterium proteus, in weit überwiegender Zahl Fleisch- oder Fischmaterial verantwortlich machen, sprechen dafür, daß von besonderer Wichtigkeit das Material ist, in dem der Proteus zur Wucherung kommt. Und zwar scheint er als Fäulniserreger ersten Ranges besonders befähigt, aus eiweißhaltigem Material giftige Abbauprodukte zu bilden. Nach *Kruses* Ansicht steht es fest, daß von Proteusbacillen die aromatischen Kerne, darunter namentlich der Indolkern des Eiweißes, tiefer gespalten werden, als von den meisten Anaerobiern, und *Nawiasky* gibt an: „daß unter dem Einfluß des Bacterium proteus fast die Hälfte des vorhandenen Stickstoffs in Basenstickstoff verwandelt“ werde. Die naheliegende Annahme, daß der Proteus schon durch seine Funktion als Fäulniserreger aus eiweißhaltigem Material gesundheitsschädliche Produkte zu bilden vermag, könnte auch die Tatsache erklären, daß er keineswegs immer eine pathogene Wirkung entfalten muß. *Brieger* und andere Autoren weisen wiederholt darauf hin, daß sich nur in einem bestimmten Stadium der Fäulnis giftige Produkte bilden, die beim Fortschreiten des Prozesses bald zerstört werden. *Pfuhl*, *Jaeger* und *Meyerhoff* haben dieselbe Erscheinung auch bei experimentellen Proteusinfektionen beobachtet, und *Meyerhoffs* Bezeichnung des Proteus als „fakultativer Nosoparasit“ würde in dieser Hinsicht gut passen.

Jaeger hält sogar alle N-haltigen faulenden Substanzen, wie Fleisch, Fische, jauchiges Wasser für verdächtig, „nicht nur Verdauungsstörungen sondern auch schwere septische Infektionen herbeiführen zu können“, die also ebenfalls als durch die Fäulniserreger hervorgerufen anzusehen wären.

Der größere Teil der oben angeführten Autoren hat sich die Frage gestellt, ob es sich bei den durch Bacterium proteus hervorgerufenen Vergiftungen um „Infektionen“ oder „Intoxikationen“ handele, ohne zu einer endgültigen Antwort zu gelangen. *Silberschmidt* ist geneigt

anzunehmen, daß die schädliche Wirkung des Proteus nach Infektion per os vor allem einer Vermehrung des Mikroorganismus im Darmkanal zuzuschreiben ist. „Infolge der Wucherung entstehen giftige Stoffwechselprodukte, welche ähnlich wie bei Cholera asiatica, die allgemeinen Erscheinungen bedingen bzw. erschweren, die Intoxikation gesellt sich zur Infektion, letztere ist aber das primäre. Die Möglichkeit einer Allgemeininfektion vom Darmtraktus existiert namentlich bei Läsion der Schleimhaut; dieselbe ist aber nicht notwendig für den letalen Ausgang."

Sehr wahrscheinlich handelt es sich sowohl um eine Infektion, wie schon die aus dem Blut ganz frisch gestorbener Tiere gezüchteten Reinkulturen von Proteus beweisen, als auch um eine Intoxikation, wie die Schädigung der Versuchstiere nach dem Genuß zersetzten und nachträglich sterilisierten Fleisches lehren.

Die Intoxikation dürfte das primäre sein und auf einer Schädigung des Darmtraktus durch die Fäulnisprodukte beruhen. Dafür sprechen die alarmierenden „Vergiftungssymptome" sowie die Bedeutung der Art des infizierten Materials für das Zustandekommen der Vergiftung. *Abderhalden* weist wiederholt darauf hin, daß sich „normalerweise im Darmkanal die einfachsten Abbauprodukte immer nur in Spuren bilden. Stets folgt sofort die Resorption. Auf diese Weise wird verhindert, daß eine Überschwemmung des Organismus mit den im Darm entstehenden Abbaustufen eintritt". — In unseren Fällen tritt nun eine solche Überschwemmung ein, und zwar mit Produkten, die bereits außerhalb des Organismus weit abgebaut worden sind, und welche in solchen Mengen eindringen, daß ihre Entgiftung sicherlich nicht schnell und gründlich genug erfolgen kann.

Außerdem ist anzunehmen, daß die mit diesen Abbauprodukten eingeführten Proteusbakterien, deren starke Wachstumsenergie bekannt ist, auch den von ihnen angetroffenen Darminhalt schneller und tiefgehender abbauen, als es sonst der Fall gewesen wäre, und daß dadurch die „Überschwemmung" noch gesteigert wird. Hat die Überlastung des Darmkanals zu einer Schädigung der Darmwand geführt, so werden die Bakterien Gelegenheit zum Durchtritt in den Blut- und Lymphstrom finden.

Die Aufzählung aller örtlichen septischen und Mischinfektionen erübrigt sich, da *Zeiss* eine umfassende Übersicht darüber gibt. Im Jahre 1908 schrieb *Klieneberger*: „So wenig pathogen der gemeine Proteus Hauseri . . . *gewöhnlich* ist, an seiner gelegentlichen Pathogenität ist nicht zu zweifeln. Eines steht fest: Lebensmittelvergiftungen durch Proteus sind nicht häufig." Doch da die Vergiftung nach seinem Urteil „durch verdorbene oder verunreinigte Lebensmittel entsteht, in welcher Proteusarten zur Wucherung gekommen sind", so besteht die Möglich-

keit, daß in einer Zeit großer sozialer Not und Teuerung, in der weit mehr halb- und ganzverdorbene Nahrungsmittel von der verarmten Bevölkerung genossen werden, als unter regulären Verhältnissen, die Zahl der durch Proteus hervorgerufenen Lebensmittelvergiftungen zunimmt.

Leider ist es der bakteriologischen Untersuchung nicht möglich, festzustellen, ob die Infektion des eingesandten Materials mit Proteus auf nachträgliche Verunreinigung zurückzuführen ist, wie es zweifellos oft geschieht, oder ob der Mikroorganismus wirklich der Krankheitserreger ist. Vielleicht läßt sich in einzelnen Fällen aus der Art des Materials, dem klinischen Bild und der Pathogenitätsprüfung des Stammes eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose stellen. Doch ist auch die oben begründete Annahme von Wichtigkeit, daß die Infektionen des Magendarmkanals mit Proteus in der letzten Zeit zugenommen haben, und daß der bakteriologische Befund „Proteus", bei Fehlen aller anderen als Krankheitserreger in Betracht kommenden Keime durchaus nicht gleichgültig ist.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Hauser*, Über Fäulnisbakterien und deren Beziehungen zur Septicämie. Leipzig 1885. — [2]) *Jaeger*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **12**, 525. — [3]) *Metschnikoff*, Etudes sur la flore intestinale (Quatrième Mémoire). Les diarrhées des nourrissons. Ann. de l'inst. Pasteur **29**, 89. 1914. — [4]) *Klieneberger*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **58**, 85. 1908. — [5]) *Roosing*, Zeitschr. f. urol. Chirurg. **2**, 1292. 1914. — [6]) *Lewy, E.*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **34**, 342. 1894. — [7]) *Fornet* und *Heubner*, Arch. f. exp. Pathol. u. Therapie. Festschrift für Schmiedeberg 1908 (Suppl.-Bd.). — [8]) *Wesenberg, G.*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **28**. — [9]) *Glücksmann, Sigismund*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. **25**. 1899. — [10]) *Silberschmidt, W.*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **30**, 328. — [11]) *Poels* und *Dhont*, Arch. f. Hyg. **32**. 1898; zit. nach Basenau. — [12]) *Bertarelli* und *Marchelli*, Zeitschr. f. Untersuch. d. Nahrungs- u. Genußmittel **26**, II. — [13]) *Dieudonné*, Berichte der physikalisch-medizinischen Gesellschaft zu Würzburg 1903. — [14]) *Pfuhl*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **35**. 1900. — [15]) *Mayer*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 40, S. 2152. — [16]) *Mandel*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **66**, 194. 1912. — [17]) *Bärthlein, Karl*, Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 155. — [18]) *Zeiss*, Ergebn. d. Hyg., Bakteriol., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie **5**. 1922. — [19]) *Steensma*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **41**, 295. — [20]) *van Longhem-Pour*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **66**, 19. 1912. — [21]) *Hauser*, Münch. med. Wochenschr. 1892, Nr. 7. — [22]) *Kruse*, Allg. Mikrobiol. Leipzig. 1910, S. 510—521. — [23]) *Nawiasky*, Arch. f. Hyg. **64**. 1908. — [24]) *Brieger*, Ptomaine I—III, 1885—86. — [25]) *Meyerhof, Max*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh.

(Aus dem Institut „Robert Koch“. — Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. *H. A. Gins.*)

Beiträge zur Kenntnis der Natur des Bacillus X 19 und dessen Immunitätsreaktion.

Von
Toshio Abe, Tokio.

Seitdem *Forssman* jene merkwürdige Erscheinung entdeckt hat, daß die Injektion einer Emulsion von Meerschweinchenorganen zur Entstehung von Hammelbluthämolysin im Kaninchenkörper führt, wurden noch weitere hierher gehörende Tatsachen festgestellt. Nach den Befunden von *Bail* und *Margulies, Iwai, Friedberger* und *Suto, Sachs* und *Guth, Taniguchi* usw. haben nicht nur die Organe des Meerschweinchens, sondern auch die gewisser anderer Tierarten eine solche Wirkung. Auf diese Weise erzeugtes heterogenetisches Hammelbluthämolysin wird durch Hammelblut sowie auch durch die Organe, die zur Immunisierung als Antigen geeignet sind, spezifisch absorbiert und bindet weiter Komplement in der Gegenwart des wässerigen Extraktes dieser Organe. Ebenso fallen mit Alkoholextrakt der Organe auch die Reaktionen der spezifischen Absorption, der Komplementbindung und der Präzipitation positiv aus.

Die Verbreitung dieses *Forssman*schen Antigens beschränkt sich nicht nur auf gewisse Tierarten, sondern ist auch bei Bakterien nachzuweisen. *Rothacker* teilt eine Beobachtung mit, daß heterogenetisches Hammelbluthämolysin im Kaninchenkörper nach der Injektion eines Gemisches von Paratyphus- und Gärtnerbacillen stark zugenommen hat. Nach *Iijima* haben Typhus-, Paratyphus B-, Gärtnerbacillen und Choleravibrionen keine Einwirkung im Sinne des *Forssman*schen Antigens, dagegen Shiga-Dysenteriebacillen.

Da es allgemein bekannt ist, daß eine positive Agglutinationsreaktion des Bacillus X 19 durch das Serum mit dem Fleckfiebermeerschweinchengehirn vorbehandelter Kaninchen erzeugt werden kann, so wäre es auch wohl denkbar, daß das vielumstrittene Wesen der Weil-Felixschen Reaktion beim Fleckfieber in das Gebiet der *Forssman*schen Antigen-Antikörper-Reaktion gehört.

In einer früheren Mitteilung habe ich kurz erwähnt, daß die Weil-Felixsche Reaktion mit der Forssmanschen nichts zu tun hat. Da ich

aber gelegentlich in der Literatur einige gegenteilige Angaben gefunden habe, so fühle ich mich verpflichtet, meine gesamten diesbezüglichen (zum Teil im Hamburger Tropeninstitut gewonnenen) Ergebnisse eingehend mitzuteilen, um zur Klärung der Frage beizutragen.

Zur Entscheidung dieser Frage schien es mir wichtig festzustellen, *ob der Bacillus X 19 überhaupt irgendeine Forssmansche Antigen-Eigenschaft hat oder nicht, und weiterhin zu prüfen, ob Beziehungen zwischen normalem Meerschweinchengehirn und den X 19-Agglutininen im Kaninchenserum bestehen.*

I.

Die Injektion einer Emulsion von Meerschweinchen-, Pferd-, Hund-, Katze-, Maus- oder Schildkrötenorganen sowie von roten Blutkörperchen von Schaf und Ziege und auch von Shiga-Dysenteriebacillen veranlaßt im Kaninchenkörper deutliche Entwicklung des heterogenetischen Hammelbluthämolysins, nicht aber die Injektion von Organen von Kaninchen, Mensch, Ochs, Ratte, Frosch und von Typhus-, Paratyphus B-, Gärtnerbacillen und von Choleravibrionen. Wie verhält sich nun der Bacillus X 19 in dieser Beziehung?

Ehe ich auf meine Experimente eingehe, möchte ich einige Vorbemerkungen technischer und allgemeiner Natur erwähnen.

Es wurden verwendet OX- und HX-Stämme; für deren freundliche Überlassung danke ich verbindlichst Herrn Geh. Prof. Dr. *R. Otto* (Institut „Robert Koch", Berlin) und Herrn Prof. Dr. *H. da Rocha-Lima* (Tropeninstitut, Hamburg). Die Züchtung der Bacillen erfolgte immer auf neutralem oder schwach alkalischem *Rindfleischagar.*

Technik der Agglutination. Das zu prüfende Serum wurde in der doppelten Konzentration, wie die gewünschte war, in 0,5 ccm Kochsalzlösung verdünnt und dann 0,5 ccm von der Bacillenemulsion hinzugesetzt. Die Bacillenemulsion ist derart hergestellt, daß eine Öse von 18—24stündiger Kultur in 10 ccm Kochsalzlösung suspendiert wird. *Dichtere Bacillenemulsionen sind meiner Erfahrung nach zu vermeiden,* um die feine Flockung, wie sie bei der X 19-Agglutination vorliegt, genau beobachten zu können.

Der Titer der X 19-Agglutination pflegt bekanntlich nach 24 Stunden viel höher zu steigen, als nach 2 Stunden. Es ist dies nicht nur der Fall bei Immunserum, sondern auch bei Normalserum. Ich konnte diese Titersteigerung bei meinem Verdünnungssystem 2—6 Reagensgläser weit feststellen. Die Gründe für die Steigerung können verschieden sein, das weitere Wachstum der Bacillen im Reagensgläschen scheint dabei eine gewisse Rolle zu spielen. Denn sogar bei einem mit X 19 absorbierten Serum wird in höheren Konzentrationen des Serums deutliche Bacillenflockung, welche zur Verwechslung mit der echten Agglutination führen kann, beobachtet. Die Kochsalzkontrolle selbst zeigt auch manchmal nach längerem Stehenlassen im Zimmer leicht zum Irrtum führende Flockung. Diese Gründe veranlaßten mich, um jede mögliche Verwechslung zu vermeiden, den Titer der Agglutination *ausschließlich nur nach* 2 *Stunden Aufenthalt im Brutschrank* abzulesen. Nur in zweifelhaften Fällen geschah die Ablesung nochmals am nächsten Tage. Die Ablesung wurde immer mit künstlichem Licht und der Lupe vorgenommen.

Technik der Hämolyse. Die Menge der Erythrocyten in den einzelnen Reagensgläschen betrug 0,5 ccm einer 3 proz. Aufschwemmung gewaschener Blutkörperchen. Das zu prüfende Serum wurde direkt mit einer feinen Pipette, die bis zu 0,005 ccm eingeteilt ist, gemessen; bei noch kleineren Dosen wurde das Serum 20fach mit Kochsalzlösung verdünnt. Als Komplement wurde wie gewöhnlich 0,05 ccm frisches, normales Meerschweinchenserum gebraucht. Da aber normales Meerschweinchenserum gewöhnlich eine kleine Menge von normalem Hammelbluthämolysin und relativ größere Menge von normalem Ochsenbluthämolysin enthält, so wurde das Serum vorher zwecks deren Ausschaltung bei 0° C 1 Stunde lang mit der gleichen Menge der betreffenden Blutkörperchenaufschwemmung in Berührung gebracht, dann zentrifugiert und über eine Nacht im Eisschrank gehalten. Das abzentrifugierte Meerschweinchenserum diente als Komplement; 0,05 ccm davon pflegt 5—10 M.H.D. gegen 0,5 ccm einer 3 proz. Blutkörperchenaufschwemmung zu enthalten. Das Ablesen geschieht nach $1^1/_2$stündigem Aufenthalt im Brutschrank.

Versuch. 9 Kaninchen werden lebende oder durch Hitze getötete OX- oder HX-Bacillen in verschiedenen Mengen und in Intervallen von 5—7 Tagen in die Ohrvenen injiziert, und zwar erhielten je 3 Tiere 3—4 mal steigende Mengen von $^1/_{100}$ bis $^1/_{10}$ Öse lebende OX bzw. HX-Kultur, 2 andere wurden 3 mal in derselben Weise mit 30 Min. auf 60° erhitzter OX-, ein Tier desgleichen mit HX-Kultur behandelt. Nach jeder Injektion wurden kleine Mengen von Blut entnommen; das erhaltene Serum wird in dünnen Glascapillaren eingeschlossen und nach Inaktivierung für die späteren Prüfungen im Eisschrank aufbewahrt. Die Inaktivierung erfolgte im Wasserbade bei 55° 30 Min. lang. Mit den so gewonnenen Seren wurden Hammelbluthämolyse sowie auch X 19-Agglutination ausgeführt.

Bei allen Tieren läßt sich nicht die geringste Vermehrung der hämolytischen Kraft des Serums für Hammelblut konstatieren, während der Titer des X 19-Agglutinins, wie es zu erwarten ist, bedeutend stieg; er erreichte 3 mal Werte von 1 : 20 480, 4 mal 1 : 10 240, je 1 mal 1 : 5120 bzw. 2560. Im Hämolysingehalt erfolgt nicht nur keine Vermehrung, sondern fast regelmäßig auf Einverleibung der Bacillen eine ziemlich auffallende Verminderung. Für diese Herabsetzung der hämolytischen Kraft läßt sich aus meinen Versuchen keine bestimmte Regel zwischen dem Verminderungsgrade des Hämolysins und der Menge der injizierten Bacillen, sowie den Intervallen oder der Häufigkeit der Einverleibung feststellen. Dieses Resultat stimmt genau mit dem von *Iijima* bei Typhus-, Paratyphus B-, Gärtnerbacillen und auch bei Choleravibrionen gewonnenen überein.

Woher kommt nun diese Abnahme des Hammelhämolysins?

Die *Forssman*schen Antigene haben die merkwürdige Eigenschaft, daß sie in Form des alkoholischen Extraktes nur in vitro spezifische Bindung, Präcipitation und Komplementbindung mit dem *Forssman*schen Antikörper zeigen, während sie in vivo keine antigene Eigenschaft besitzen, also nicht die Fähigkeit haben, in vivo entsprechende Antikörper zu bilden. Diese merkwürdige, bei proteinogenen Immunitäts-

reaktionen bisher nicht feststellbare Tatsache muß bei der Erforschung der heterogenen Antigeneigenschaft irgendeiner noch unbekannten Substanz besonders berücksichtigt werden. Aus diesem Grunde läßt sich zunächst als Ursache der Verminderung des Hämolysingehaltes im Kaninchenkörper durch die Einverleibung des Bacillus X 19 vermuten, daß dieser Bacillus zwar nicht als ein *Antigen* in vivo funktioniert, aber doch durch Bindung eine Abnahme des Hämolysins veranlaßt. Andererseits kennt man mindestens zwei Arten Hammelbluthämolysine, proteinophile (isogen) und lipoidophile (heterogen). Diese Kenntnis ermöglicht die Deutung, daß es sich bei der Verminderung des Hammelbluthämolysins in dem mit X 19 vorbehandelten Kaninchenkörper nur um eine Abnahme des Hämolysingehaltes handelt, welche auf einer Verminderung des normalen *proteinophilen* neben einer schwachen *Vermehrung* des *lipoidophilen* Hammelbluthämolysins beruht.

Um die erste Möglichkeit festzustellen, wurde folgender Versuch ausgeführt.

Versuch. Mit je 2 ccm Immunserum von K. 3 und K. 4 wurden je 2 Schrägagarröhrchen 24stündiger Kultur der OX- und HX-Bacillen gemischt. Um sofort aufgetretenes Zusammenballen der Bacillen möglichst fein zu lösen, wurde das Gemisch während des 1 Stunde langen Aufenthalts im Brutschrank von Zeit zu Zeit geschüttelt. Nach dem Zentrifugieren wurde der Hammelbluthämolysingehalt der überstehenden Serumflüssigkeit geprüft. Als Kontrolle wurden die Sera von K 3 und K 4 vor Immunisierung sowie das Serum eines normalen Kaninchens der gleichzeitigen Hämolyseprüfung unterworfen.

Tabelle I.

Hammelbluthämolyse nach der Absorption mit X 19.

Serum entnommen		Absorbiert mit	Hämolyse		X 19-Agglutination
K. 3	vor der Immunisierung	X 19	0,07 (k)	0,05 (fk)	0
		—	0,07 (k)	0,05 (fk)	1 : 10 (+) 1 : 20 (±)
	nach der Immunisierung	X 19	0,3 (k)	0,1 (fk)	0
		—	0,3 (k)	0,1 (fk)	1 : 20480 (±)
K. 4	vor der Immunisierung	X 19	0,5 (k)	0,3 (fk)	0
		—	0,5 (k)	0,3 (fk)	1 : 10 (±)
	nach der Immunisierung	X 19	0,7 (fk)	0,5 (fk)	0
		—	0,7 (fk)	0,5 (fk)	1 : 10240 (±)
Serum von normalem Kaninchen		X 19	0,03 (k)	0,01 (fk)	0
		—	0,03 (k)	0,01 (fk)	1 : 20 (+) 1 : 40 (±)

Wie die Tab. I zeigt, wird das *Hämolysin gegen Hammelblut in allen geprüften Sera durch das Absorptionsverfahren mit Bacillus X 19 nicht beeinflußt.* Aus dem Resultat dieses Versuches in vitro kann man wohl

vermuten, daß die Abnahme des Hammelbluthämolysins in dem mit X 19 immunisierten Kaninchenkörper höchstwahrscheinlich nicht im Zusammenhang mit der spezifischen Bindung des heterogenen Antikörpers und der X 19-Bacillen in vivo steht. Durch den gleichen Versuch wird die Tatsache festgestellt, daß der *Forssman*sche Antikörper sich nicht mit dem Bacillus X 19 in vitro bindet.

In bezug auf Ausführung dieses Absorptionsverfahrens muß eine wichtige Bemerkung gemacht werden. Wenn man nämlich das hämolytische System so herstellt, wie es oben geschildert ist, d. h. 0,5 ccm von 3 proz. Hammelblut, 0,05 ccm von Komplement und gewünschte Menge des zu prüfenden Serums, so bekommt man ein scheinbar paradoxes Resultat, wie die Tab. II zeigt, was bei vorstehendem Versuch gerade der Fall war.

Tabelle II.

Immunserum von	Absorbiert mit	0,7	0,5	0,3	0,1	0,07	0,05
K. 3	X 19	ks	s	s	w	d	st
	—	k	k	k	fk	fk	st
	Typhusbac.	k	k	k	fk	fk	st

(Komplement 0,05 ccm — 5 M. H. D.)

Während die hämolytische Reaktion bei den Kontrollen (mit Typhusbacillen absorbiertes sowie nicht vorbehandeltes Immunserum) keine Abweichung zeigt, ist sie bei dem mit X 19-Bacillen digerierten Immunserum desto weniger ausgeprägt, je größer die Menge des Serums ist. Das kommt selbstverständlich daher, daß der komplementbindende Antikörper im X 19-Immunserum mit dem betreffenden Antigen aus X 19-Bacillen zusammen in der überstehenden Serumflüssigkeit nach der Trennung der Bacillen zurückbleibt und das Komplement so ablenkt daß es nachher für Hammelbluthämolyse nicht zur Verfügung steht. Um ein genaues Resultat dabei zu erzielen, muß man deswegen die nötige Menge von Komplement zusetzen. Diese nötige Komplementmenge kann derart berechnet werden, daß man die minimale hämolytische Dose vom Immunserum sowie vom Komplement und die gleichen hämolysierenden Punkte bei beiden vorbehandelten und nicht vorbehandelten Sera berücksichtigt. Für die richtige Beurteilung der Resultate des hämolytischen Bildes im überschüssig zugesetzten Medium legt man die Komplementkontrolle mit gleicher Menge des Komplementes an. Unter diesen Versuchsbedingungen kann man ohne weiteres den richtigen Gehalt des Hämolysins in jedem Reagensgläschen bestätigen, wie es in der Tab. I gezeigt wurde.

Um die zweite Möglichkeit festzustellen, ob es sich etwa bei der Hämolysinabnahme durch die Einverleibung der X 19-Bacillen im Kaninchenkörper bloß um eine Verschiebung des Mengenverhältnisses der beiden Hämolysine von protoeinphiler und lipoidophiler Natur handelt, war die Natur des Hämolysins im normalen sowie im immunen Serum zu erforschen.

Versuch. Heterogenetisches Hammelbluthämolysin wird durch die Meerschweinchenorgane vollständig absorbiert, aber nicht isogenetisches. Die beiden

vor und nach der Immunisierung entnommenen Sera sowohl von K. 3, als auch von K. 4 wurden mit der Organsuspension des Meerschweinchens behandelt und dann auf ihre hämolytische Kraft gegen Hammelblut geprüft. Als Organ zur Herstellung der Suspension wurde die Niere gewählt, welche sich bekanntlich für den Zweck der Absorption des Forssmanschen Antikörpers am besten und bequemsten erweist. Die Herstellung der Organsuspension und Absorptionsmethode geschah in folgender Weise: Die Nieren eines normalen, vorher entbluteten Meerschweinchens wurden im Mörser fein zermahlen und dann in Kochsalzlösung suspendiert. Nachdem diese Suspension zunächst durch doppelte Gaze filtriert war, wurde das Filtrat weiter zentrifugiert. Der dadurch gewonnene Bodensatz, welcher ausschließlich aus Gewebepartikelchen der Niere besteht, wurde mit Kochsalzlösung unter denselben Bedingungen der Zentrifugierung (ungefähr 2000 Umdrehungen pro Min., 30 Min. lang) gewaschen, bis die überstehende Flüssigkeit klar wurde (ca. 10 mal). Der so gewaschene Bodensatz wurde mit Kochsalzlösung vom 4fachen Volumen emulgiert. 1,25 ccm davon enthielt dann 1 ccm Kochsalzlösung und 0,25 ccm Nierensubstanz. Im Verhältnis 4 : 5 wurden die Sera und die Organsuspension gemischt, unter häufigem Aufschütteln 1 Stunde lang in den Brutschrank gestellt und dann zentrifugiert, um die überstehende Flüssigkeit auf ihre hämolytische Kraft zu prüfen. Als Kontrolle wurden die Sera denselben Versuchen mit Kaninchenniere unterworfen.

Tabelle III.

Versuch nach der Absorption mit Organsuspension.

Serum entnommen		Absorbiert mit	Hammelbluthämolyse	X 19-Agglutination
K. 3	Vor der Immunisierung	MN	0	1 : 20 (+)
		KN	0,07 (k) 0,05 (fk)	
		—	0,07 (k) 0,05 (fk)	
	Nach der Immunisierung	MN	0	1 : 20480 (+)
		KN	0,3 (k) 0,1 (fk)	
		—	0,3 (k) 0,1 (fk)	
K. 4	Vor der Immunisierung	MN	0	1 : 10 (+)
		KN	0,5 (k) 0,3 (fk)	
		—	0,5 (k) 0,3 (fk)	
	Nach der Immunisierung	MN	0	1 : 10240 (+)
		KN	0,7 (k) 0,5 (fk)	
		—	0,7 (k) 0,5 (fk)	
Serum von normalem Kaninchen		MN	0	1 : 40 (+)
		KN	0,03 (k) 0,01 (fk)	
		—	0,03 (k) 0,01 (fk)	

MN = Meerschweinchenniere.
KN = Kaninchenniere.

Wie aus der Tab. III hervorgeht, wird bei normalem sowie auch bei X 19-immunem Serum das Hammelbluthämolysin durch Meerschweinchenniere völlig absorbiert, dagegen nicht durch Kaninchenniere. Der Titer der X 19-Agglutination des Serums bleibt aber dabei

unverändert. Nach diesem Ergebnis steht fest, daß nicht nur bei X 19-Immunserum, sondern auch bei normalem Kaninchenserum das gesamte Hammelbluthämolysin von der gleichen, heterophilen Natur ist (vgl. *Forssman*). *Die Verminderung des Hämolysingehaltes im Kaninchenkörper durch X 19-Immunisierung beruht daher nicht auf der Verschiebung des Mengenverhältnisses von zwei Körpern, sondern es handelt sich allein um eine Abnahme des heterophilen.*

Die Beziehung zwischen dem Bacillus X 19 und dem im normalen oder X 19-immunen Kaninchenserum befindlichen Hammelbluthämolysin und zwischen dem X 19-Agglutinin und heterogenen Antigen (Meerschweinchenniere) ist mit den oben ausgeführten Versuchen einigermaßen aufgeklärt.

Wie verhält sich nun aber das X 19-Agglutinin gegen den heterogenen Antikörper (Hammelbluthämolysin) im X 19-Kaninchenserum? Ob die beiden Antikörper ganz voneinander verschieden sind, oder ob sie etwas Gemeinsames besitzen, dürfte keine unwesentliche Frage sein. Der Absorptionsversuch mit Meerschweinchenorganen allein scheint hier nicht zur Aufklärung zu genügen. Es wurde daher ein Absorptionsverfahren direkt mit dem Hammelblut ausgeführt.

Versuch. Das X 19-Immunserum von K. 3 sowie von K. 4 wurde mit der gleichen Menge von gewaschenem Hammelblut 1 Stunde lang bei 37,5° gehalten. Nach Zentrifugierung wurde das überstehende Serum zur Prüfung der X 19-Agglutination unterworfen.

Nach dem Resultat dieses Versuches, welches sowohl nach 2 Stunden wie auch nach 24 Stunden abgelesen wurde, ist der X 19-Agglutiningehalt des mit Hammelblut behandelten Immunserums von K. 3 und von K. 4 absolut gleich dem des nicht vorbehandelten, während das Hämolysin durch Behandlung vollständig verschwunden ist, was mit dem Resultat des Absorptionsverfahrens mit Meerschweinchenniere völlig übereinstimmt. *Es konnte also kein gemeinsamer Antikörpercharakter zwischen X 19 - Agglutinin und Forssmanschem Antikörper nachgewiesen werden.*

II.

Um die Frage zu klären, ob Organe, welche *Forssman*sches Antigen enthalten, im Kaninchenkörper X 19-Agglutinine bilden, wurde folgender Versuch angestellt.

Versuch. Das Gehirn oder die Niere eines Meerschweinchens wurden im Mörser verrieben und in Kochsalzlösung suspendiert. Diese Organsuspension wurde einem Kaninchen intraperitoneal injiziert. Die Injektion erfolgte zwei- oder dreimal hintereinander in Abständen von 3—6 Tagen. Das Kaninchen wurde 9—10 Tage nach der letzten Injektion entblutet. Wie im vorigen Versuche wurde eine kleine Menge Blut für spätere Prüfungen vor jeder Injektion entnommen.

Tabelle IV. Entwicklung der Hammelbluthämolysine und X 19-Agglutinine im Kaninchenkörper durch parenterale Einverleibung der Meerschweinchenorgane.

Behandelt mit	Kaninchen Nr.	Serum entnommen	Intervall (in Tag.)	X 19	X 19-Agglutination 10	20	40	80	160	Hammelbluthämolyse
Gehirn	K. I	vor I. Injekt.	—	OX	–	–	–	–	–	0,1 (k) 0,07 (fk)
				HX	–	–	–	–	–	
		„ II. „	4	OX	–	–	–	–	–	0,1 (fk)
				HX	±	–	–	–	–	
		nach II. „	11	OX	–	–	–	–	–	0,003 (k) 0,001 (fk)
				HX	–	–	–	–	–	
	K. II	vor I. „	—	OX	±	–	–	–	–	0,03 (k) 0,01 (fk)
				HX	±	±	–	–	–	
		„ II. „	3	OX	±	–	–	–	–	0,03 (k) 0,01 (fk)
				HX	±	±	±	–	–	
		„ III. „	6	OX	±	–	–	–	–	0,007 (k) 0,005 (fk)
				HX	±	±	–	–	–	
		nach III. „	11	OX	±	–	–	–	–	0,0005 (k)
				HX	±	–	–	–	–	
	K. III	vor I. „	—	OX	+	–	–	–	–	0,07 (k) 0,05 (fk)
				HX	±	±	–	–	–	
		„ II. „	5	OX	±	–	–	–	–	0,05 (k) 0,03 (fk)
				HX	±	±	±	–	–	
		nach II. „	10	OX	±	–	–	–	–	0,007 (k) 0,005 (fk)
				HX	±	±	–	–	–	
Niere	K. 7	vor I. „	—	OX	++	+	±	–	–	0,1 (k) 0,07 (fk)
				HX	±	±	±	–	–	
		„ II. „	5	OX	++	+	±	–	–	0,05 (k) 0,03 (fk)
				HX	±	±	±	–	–	
		„ III. „	5	OX	++	+	±	–	–	0,03 (k) 0,01 (fk)
				HX	±	+	±	±	–	
		nach III. „	11	OX	++	+	±	–	–	0,005 (k) 0,003 (fk)
				HX	±	±	±	–	–	
	K. 8	vor I. „	—	OX	–	–	–	–	–	0,1 (st)
				HX	±	–	–	–	–	
		„ II. „	5	OX	–	±	–	–	–	0,05 (st)
				HX	±	±	–	–	–	
		nach II. „	11	OX	±	–	–	–	–	0,05 (k) 0,03 (fk)
				HX	±	±	–	–	–	
	K. 9	vor I. „	—	OX	–	–	–	–	–	0,1 (fk)
				HX	–	–	–	–	–	
		„ II. „	5	OX	±	–	–	–	–	0,1 (k) 0,07 (fk)
				HX	±	±	–	–	–	
		nach II. „	11	OX	–	–	–	–	–	0,005 (k) 0,003 (fk)
				HX	±	–	–	–	–	

Aus der Tab. IV geht hervor, daß die Injektion von Meerschweinchengehirn oder -niere in das Kaninchen eine starke Vermehrung vom Hammelbluthämolysin veranlaßt. Was die X 19-Agglutinine anbelangt, so ist keine Zunahme festzustellen. Die schwachen Titerschwankungen, die man bei einzelnen Sera beobachtete, sind meines Erachtens wie die täglichen zu bewerten. Nur in einzelnen Fällen scheint der Titer gegen die H-Form (meist vorübergehend) in ganz geringem Grade gestiegen zu sein (vgl. *Otto* und *Chou*). Also, *durch Injektion von Forssmanschen Antigenen steigt der Titer der Agglutinine gegen X 19, besonders gegen O-Form, im Kaninchenkörper nicht.* Dieses Resultat stimmt mit dem von *Weil* und *Felix* überein.

III.

Weiterhin soll hier über Versuche mit dem Bacillus X 19 bei verschiedenen anderen Reaktionen, die bei dem bekannten *Forssman*schen Antigen positiv ausfallen, berichtet werden.

1. Komplementbindungsversuch mit wässerigem Extrakt von X 19.

Wie in der Einleitung bereits erwähnt wurde, ist es festgestellt, daß wässerige Extrakte der Organe, die *Forssman*sches Antigen enthalten, mit dem *Forssman*schen Antikörper im Komplementbindungsversuch positiv reagieren. Im nächsten Versuch wird geprüft, inwieweit Bacillus X 19 auch dieselbe Rolle wie das bekannte *Forssman*sche Antigen spielt.

Versuch. 2 frische Schrägagarkulturen von X 19 wurden in 10 ccm Kochsalzlösung suspendiert und 1 Stunde lang bei 60° erhitzt, dann 1 Tag lang bei Zimmertemperatur belassen, nachdem sie einige Stunden geschüttelt waren. Die zentrifugierte überstehende Flüssigkeit diente als Antigen. 0,5 ccm Antigen und 0,05 ccm Immunserum von K. 7 und K. 8 wurden mit verschiedenen Mengen von Komplement (in M.H.D.) vermischt und das ganze System 1 Stunde lang bei 37,5° belassen. Dann wurden in jedes Reagensgläschen, die mit Ochsenbluthämolysin im Überschuß sensibilisierten 3 proz. Ochsenblutzellen zugesetzt.

Dieser Versuch ergab, daß der wässerige Extrakt von OX oder HX in der Gegenwart des *Forssman*schen Antikörpers kein Komplement bindet, während bei den als Kontrolle geprüften Shiga-Dysenteriebacillen, wie von *Iijima* nachgewiesen wurde, die Reaktion sicher positiv ist.

2. Versuche mit alkoholischem Extrakt von X 19.

Taniguchi u. a. haben bewiesen, daß das alkoholische Extrakt von Organen, die *Forssman*sches Antigen enthalten, mit dem *Forssman*schen Antikörper sich spezifisch bindet und mit diesem zusammen auch noch eine positive Komplementbindungsreaktion gibt. Nach *Sachs* und *Guth* fällt außerdem die Präcipitationsreaktion positiv aus. Diese drei Reaktionen mit Alkoholextrakt sind nicht weniger wichtig als die anderen bei der Feststellung einer heterogenen Antigen-Antikörper-

Eigenschaft im Sinne der *Forssman*schen. Es wurden nun diese 3 Versuche mit Alkoholextrakt von Bacillus X 19 angestellt.

a) Spezifische Bindung.

Alkoholextrakt von X 19 wurde folgendermaßen hergestellt; 4 eintägige Schrägagarkulturen wurden mit 10 ccm Alkohol absolutus gemischt und eine Woche lang unter häufigem Aufschütteln bei Zimmertemperatur belassen. Nach dem Zentrifugieren wurde der überstehende Alkoholteil bis auf ein Drittel-Volumen im Brutschrank verdunstet. Dann würde 1 ccm von diesem Extrakt mit 9 ccm Kochsalzlösung so langsam übergossen, daß eine möglichst dicke Trübung sich ergab. Diese trübe Flüssigkeit diente als Antigen.

Versuch. Zu 0,5 ccm dieser trüben Antigenflüssigkeit wurden verschiedene Mengen von heterogenem Hammelbluthämolysin (in M.H.D.) gegeben und im Brutschrank 1 Stunde lang belassen, dann wurde in jedes System bei 0° 0,5 ccm des 3 proz. Hammelblutes zugesetzt. Nach 1 stündiger Sensibilisierung wurde das System zentrifugiert und die überstehende Flüssigkeit abgegossen. Die sensibilisierten Blutzellen wurden wieder in 1 ccm Kochsalzlösung suspendiert und dann 0,05 ccm Komplement in jedes Reagensgläschen gegeben.

Bei diesem Versuch konnte man keine Spur von Verlust des Hammelbluthämolysins durch Zusammenbringen mit dem Alkoholextrakt von X 19 im Brutschrank nachweisen. Sogar eine M.H.D. vom *Forssman*schen Antikörper genügt vollständig, die Hammelblutkörperchen in Gegenwart von Komplement zu hämolysieren. Also findet hier keine spezifische Bindung des *Forssman*schen Antikörpers durch den Alkoholextrakt von X 19 statt.

b) Komplementbindung.

Versuch. 0,5 ccm trüber Extrakt und 0,05 ccm Forssmanscher Antikörper (Antiserum von K. 1 wie bei vorigem Versuche) wurden mit verschiedenen Mengen von Komplement (in M. H. D.) gemischt. Nach 1 stündigem Aufenthalt im Brutschrank wurde jedes Reagensgläschen mit 0,5 ccm 3 proz. sensibilisierten Ochsenblutes vermischt.

Bei diesem Versuche trat nach anderthalbstündigem Aufenthalt in allen Röhrchen vollkommene Hämolyse von Ochsenblut ein. Nach diesem Ergebnis also bindet der Alkoholextrakt von X 19 in Gegenwart des *Forssman*schen Antikörpers kein Kompliment.

c) Präcipitation.

Versuch. Zu 0.5 ccm Extraktemulsion wurden verschiedene Mengen von Antiserum von K. 1 gemischt und 1 Tag lang in den Brutschrank gestellt.

Daraufhin konnte man keine Spur von positiver Präcipitationsreaktion feststellen.

IV.

Hinsichtlich des Wesens der *Weil-Felix*schen Reaktion bei Fleckfieber dürften die obengeschilderten Ergebnisse von Bedeutung sein.

Bestünden zwischen der *Weil-Felix*schen Reaktion und der *Forssman*schen gewisse Zusammenhänge, so müßte nach unseren jetzigen Kenntnissen entweder der Bacillus X 19, oder der Fleckfiebererreger *Forssman*schen Antigencharakter haben, ferner müßten X 19-Agglutinine und *Forssman*sche Antikörper etwas Gemeinsames haben. Daß der Bacillus X 19 *Forssman*sches Antigen nicht besitzt, und daß X 19-Agglutinine und *Forssman*sche Antikörper ihrem Charakter nach völlig voneinander verschieden sind, geht aus oben erwähnten Versuchen klar hervor. Meine früheren, unveröffentlichten Ergebnisse, daß, wie es schon zuerst von *Weil* und *Felix* beschrieben wurde, durch Behandlung des Kaninchens mit dem Gehirn fleckfieberinfizierter Meerschweinchen nicht nur der Titer der heterogenen Hammelbluthämolysine, sondern auch der der X 19-Agglutinine steigt, würden immer noch nicht ausschließen, daß der Fleckfiebererreger nicht doch *Forssman*sche Antigene hätte. Trotzdem berechtigt aber die andere Erfahrung, daß eine Bindung der X 19-Agglutinine im Serum mit Fleckfiebervirus immunisierter Kaninchen durch normales Meerschweinchengehirn sicher nicht zustande kommt (bei der Technik, die ich befolgt habe), zusammen mit den in dieser Mitteilung beschriebenen Tatsachen zu der Annahme, daß die *Weil-Felix*sche Reaktion mit der *Forssman*schen nichts zu tun hat.

Zusammenfassung.

1. Injektion von lebenden oder erhitzten X 19-Bacillen veranlaßt keine Vermehrung des heterogenen Hammelbluthämolysins im Kaninchenkörper.

2. Heterogene Hammelbluthämolysine in normalem wie auch in X 19-immunem Kaninchenserum werden durch X 19-Bacillen gar nicht beeinflußt, während sie durch Hammelblut oder Meerschweinchenorgane völlig absorbiert werden.

3. X 19-Agglutinine in normalem sowie in immunem Kaninchenserum werden durch Hammelblut oder Meerschweinchenorgane nicht absorbiert, vollständig aber durch X 19-Bacillen.

4. Injektion von Meerschweinchenorganen veranlaßt bei Kaninchen eine starke Vermehrung der Hammelbluthämolysine, aber keine Titersteigerung der Agglutination gegen X 19-Bacillen im Blutserum.

5. Das wässerige Extrakt von X 19-Bacillen bindet in Gegenwart des *Forssman*schen Antikörpers kein Komplement.

6. Mit dem alkoholischen Extrakt von X 19-Bacillen fallen spezifische Bindungs-, Komplementbindungs- und Präcipitationsreaktion mit dem *Forssman*schen Antikörper nicht positiv aus.

7. Bacillus X 19 hat also kein *Forssman*sches Antigen.

8. X 19-Agglutinine im Serum mit Fleckfiebermeerschweinchengehirn

immunisierter Kaninchen lassen sich nicht durch Meerschweinchenorgane absorbieren.

9. Die *Weil-Felixsche Reaktion* bei Fleckfieber hat also mit der *Forssmann*schen nichts zu tun.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Abe*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **91**, 217. 1924. — [2]) *Bail* und *Margulies*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **19**, 185. 1913. — [3]) *Forssman*, Biochem. Zeitschr. **37**, 78. 1911. — [4]) *Friedberger* und *Suto*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **28**, 217. 1919. — [5]) *Iijima*, Scient. rep. fr. Governm. Inst. f. inf. dis. Tokyo **1**, 97. 1922. — [6]) *Iwai*, Mitt. a. d. med. Fak. d. Kais. Univ. Kyushu, Fukuoka **4**, 139. 1917. — [7]) *Otto* und *Chou*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **97**, 174. 1922. — [8]) *Rothacker*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **16**, 491. 1913. — [9]) *Sachs* und *Guth*, in Guth, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **30**, 517. 1920. — [10]) *Taniguchi*, Journ. of pathol. a. bact. **24**. 1921. — [11]) *Weil* und *Felix*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **31**, 457. 1921.

Zur Frage der Typhusstatistik und Typhusschutzimpfung im Weltkriege.

Von

Dr. **E. Bumke**, Berlin,

z. Z. Bakteriologen am Kais. Militärgenesungsheim Spa (Belgien).

Mit 1 Textabbildung.

Goldscheider[1]) ist bisher der einzige, der eine Statistik über den Typhus im Kriege mitgeteilt hat. Er errechnet nach den Monatskrankenrapporten der Lazarette für das Feldheer, wobei er das Kriegsjahr von August bis Juli zählt:

1. Kriegsjahr:	26 394	Erkrankungen,	5441	Todesfälle,
2. „	20 073	„	1404	„
3. „	12 752	„	512	„
4. „	15 376	„	732	„

Die Zahlen zeigen einen Rückgang der Morbidität im 3. und 4. Kriegsjahr, wobei noch zu berücksichtigen ist, daß die Zahl unserer Truppen gleichzeitig bedeutend zugenommen hat. Die Mortalität ist in derselben Zeit von 20,6 auf 4,0 bzw. 4,7% gesunken. *Goldscheider* sieht hierin die Wirkung der Typhusschutzimpfung; besonders bezüglich der Zahl der Erkrankungen wäre das aber ein recht bescheidener Erfolg. Ich will versuchen zu beweisen, daß dieser ein viel gewaltigerer ist.

Während der ersten $2^1/_2$ Kriegsjahre war ich Bakteriologe im Typhus-Genesungsheim Spa in Belgien. Wir hatten dort die Aufgabe, die aus den Seuchenlazaretten der Westfront nach Überstehen der Krankheit entlassenen Soldaten so weit herzustellen, daß sie ihre Felddienstfähigkeit wiedererlangten. Eine der wichtigsten Aufgaben war dabei die Feststellung der Bacillenträger. Die Größe des Materials dort geht aus der Tabelle I hervor. In der erwähnten Zeit wurden rund 23 000 Typhusgenesende aufgenommen. Zieht man von *Goldscheiders* Zahlen die Todesfälle ab, so ergeben sich für die ersten $2^1/_2$ Kriegsjahre beim ganzen Feldheer 46 000 Erkrankungen; es hätte also die Hälfte aller geheilten Typhusfälle das Genesungsheim Spa passiert. Die Zahlenangaben lassen sich wohl miteinander vergleichen, weil beide sich auf die Diagnosen des Krankenblattes stützen. Mein Material ist also so groß, daß ich daraus bindende Schlüsse ziehen kann.

In Tabelle I sind zunächst die Zugänge an Typhusgenesenden monatlich angegeben.

---

[1]) Handb. d. ärztl. Erfahr. i. Weltkriege **3**. 1921.

Tabelle I. Zahl der Zugänge und Bacillenträger im Genesungsheim Spa.

	Zugänge			Bacillenträger			
	Typhus	Paratyphus	zusammen	T	A	B	zusammen
1914 November	1 320	—	1 320	—	—	—	—
Dezember	1 235	—	1 235	11	—	—	11
1915 Januar	1 581	—	1 581	101	—	3	104
Februar	1 232	—	1 232	100	—	4	104
März	1 821	—	1 821	67	—	2	69
April	703	—	703	32	—	7	39
Mai	680	—	680	39	—	9	48
Juni	132	—	132	10	—	7	17
Juli	733	—	733	13	—	10	23
August	749	132	881	15	—	7	22
September	811	130	941	13	—	6	19
Oktober	712	76	788	20	—	6	26
November	740	94	834	22	12	9	43
Dezember	918	130	1 048	6	15	12	33
1916 Januar	1 210	84	1 294	15	17	7	39
Februar	1 105	101	1 206	5	16	2	23
März	1 059	103	1 162	5	8	4	17
April	824	88	912	3	—	9	12
Mai	840	81	921	3	1	10	14
Juni	835	55	890	—	2	7	9
Juli	650	170	820	1	5	29	35
August	676	184	860	—	—	29	29
September	410	318	728	1	2	23	26
Oktober	305	417	722	5	5	33	43
November	312	634	946	—	6	54	60
Dezember	406	516	922	4	16	50	70
1917 Januar	507	765	1 272	4	23	50	77
Februar	326	420	746	—	1	43	44
	22 832	4498	27 330	495	129	432	1056

Entsprechend den Zahlen *Goldscheiders* sehen wir auch hier erst im Winter 1916/17 einen erheblichen Rückgang der Typhusrekonvaleszenten. In der zweiten Reihe der Tabelle sind die Zugänge an Genesenden mit der Diagnose Paratyphus (A und B) notiert. Bis Juli 1915 waren es nur einzelne Fälle, die in unserem Hauptkrankenbuch nicht besonders geführt worden sind. Dann nimmt ihre Zahl aber allmählich zu. Im 2. Kriegsjahr verhält sich danach durchschnittlich Typhus zu Paratyphus wie 8 : 1. Und von Oktober 1916 sind die Zahlen der Paratyphuszugänge größer als die der Typhusrekonvaleszenten.

In der zweiten Abteilung der Tabelle I sind die Ergebnisse unserer bakteriologischen Untersuchungen bei den Genesenden zusammengestellt. Wir haben alle die als Bacillenträger bezeichnet, welche in der Rekonvaleszenz noch die Krankheitserreger mit dem Stuhl oder Urin

ausgeschieden haben[1]). Der Betrieb im Laboratorium hat erst im Januar 1915 voll eingesetzt; schon von dieser Zeit an sind Paratyphus B-, von November 1915 an auch Paratyphus A-Bacillenträger festgestellt worden. Bereits von Dezember 1915 an ist die Zahl der Paratyphus A- und B-Bacillenträger zusammen größer als die der Typhusbacillenträger. Schon im 2. Kriegsjahr verhält sich ganz im Gegensatz zu den Zugängen bei den Bacillenträgern Typhus zu Paratyphus fast wie 1 : 2!

Wenn wir nun die Zahlen der Zugänge mit denen der entsprechenden Bacillenträger vergleichen, so ergeben sich bemerkenswerte Verhältnisse. In der Tabelle II sind zunächst die Zahlen der *Typhus*genesenden

Tabelle II. Zahl der Typhusbacillenträger.

Monat	Zahl d. Zugänge an Typhusgenesenden	Zahl der positiven Bacillenträger	Prozentsatz quartalsweise berechnet
1914 November	1 320	—	3,7% (Nov. 1914 – März 1915)
Dezember	1 235	11	
1915 Januar	1 581	101	
Februar	1 232	100	
März	1 821	67	
April	703	32	5,3%
Mai	680	39	
Juni	132	10	
Juli	733	13	1,8%
August	749	15	
September	811	13	
Oktober	712	20	2,0%
November	740	22	
Dezember	918	6	
1916 Januar	1 210	15	0,7%
Februar	1 105	5	
März	1 059	5	
April	824	3	0,2%
Mai	840	3	
Juni	835	—	
Juli	650	1	0,1%
August	676	—	
September	410	1	
Oktober	305	5	0,9%
November	312	—	
Dezember	406	4	
1917 Januar	507	4	0,5%
Februar	326	—	
	22 832	495	2,2%

und -bacillenträger zusammengestellt. Bis Mitte 1915 haben wir einen etwa normalen Prozentsatz: 3,7 und 5,3, im Durchschnitt 4,1%. Für diese Zeit kommt ein Einfluß der Schutzimpfung noch nicht in Betracht,

[1]) T heißt Typhus-, A Paratyphus A- und B Paratyphus B-Bacillenträger.

da ja bei unseren positiven Fällen der Beginn der Erkrankung 2–3 Monate zurückgelegen hat. Die erste Impfung ist aber erst Anfang 1915 allmählich allgemein durchgeführt worden, wie aus *Hünermanns*[1]) Bericht auf dem Warschauer Kongreß 1916 hervorgeht.

Ganz anders wird das Bild von der Mitte des Jahres 1915 an, also im 2. Kriegsjahre. Für die 2. Hälfte 1915 beträgt der Prozentsatz der Bacillenträger unter den Genesenden im Durchschnitt 1,9%, im Jahre 1916 nur noch 0,5% mit kleinen Schwankungen, ebenso zu Anfang 1917, soweit meine Beobachtung reicht. Woher kommt dies merkwürdige Verhalten? Man könnte diesen Rückgang der Typhusschutzimpfung zuschreiben. Das ist aber nicht der Fall. Ich will diese Möglichkeit nicht weiter verfolgen, weil andere Momente dafür in Betracht kommen.

Tabelle III. Zahl der Paratyphusbacillenträger (A und B).

Monat	Zahl der Zugänge an Paratyphus-genesenden	Zahl der positiven Paratyphus-Bacillenträger	Prozentsatz
1915 Januar	—	3	—
Februar	—	4	—
März	—	2	—
April	—	7	—
Mai	—	9	—
Juni	—	7	—
Juli	—	10	—
August	132	7	5,3%
September	130	6	4,6%
Oktober	76	6	7,9%
November	94	21	22,3%
Dezember	130	27	20,8%
1916 Januar	84	24	28,6%
Februar	101	18	17,8%
März	103	12	11,7%
April	88	9	10,2%
Mai	81	11	13,6%
Juni	55	9	16,4%
Juli	170	34	20,0%
August	184	29	15,8%
September	318	25	7,9%
Oktober	417	38	9,1%
November	634	60	9,5%
Dezember	516	66	10,9%
1917 Januar	765	73	9,5%
Februar	420	44	10,5%
	4 498	561	12,5%

Die Erklärung bringt vielmehr die Tabelle III, auf der die Zahlen der *Paratyphus*genesenden und -bacillenträger zusammengestellt sind. Ich

[1]) Verhandl. d. außerord. Tagung d. Dtsch. Kongr. f. inn. Med. i. Warschau. 1916.

habe Paratyphus A und B nicht getrennt, weil in unserem Hauptkrankenbuch dieser Unterschied auch nicht gemacht worden ist. Während *Rimpau*[1]) bei der Typhusbekämpfung im Südwesten Deutschlands 4,6% Paratyphusbacillenträger errechnet, sehen wir hier bis 28,6, im Durchschnitt 12,5%.

Diese Prozentsätze sind selbstverständlich viel zu hoch, sie sprechen dafür, daß die Diagnose Paratyphus zu selten gestellt worden ist, besonders *im 2. Kriegsjahre.* Schon damals *haben im Westen die Paratyphusbacillen als Erreger des „Typhus" eine größere Rolle gespielt als die Eberthschen Bacillen.* Im 3. Kriegsjahre hat der „Paratyphus" noch ganz bedeutend an Zahl zugenommen; die Diagnose wurde aber auch klinisch häufiger richtig gestellt. Dies zeigen einwandsfrei die Zahlen der Tabelle III.

Eine weitere Bestätigung geben die Krankenblätter von Paratyphusbacillenträgern. Unter 384 daraufhin untersuchten Fällen findet sich nur in 40% die richtige Diagnose (und diese stammen meistens aus dem 3. Kriegsjahr), bei den übrigen ist Typhus (40%), infektiöser Darmkatarrh (9%), Ruhr (5%), Grippe (2%) und Cholera (1%) angegeben; bei den restlichen 3% ist Paratyphus A und B verwechselt worden. Tatsächlich sind die Prozentsätze noch ungünstiger, weil künftige Bacillenträger meist eine verhältnismäßig schwere Erkrankung durchgemacht haben; deshalb ist schon im Seuchenlazarett mehr Zeit zu häufigeren bakteriologischen Untersuchungen vorhanden gewesen und dadurch öfter die Diagnose richtig gestellt worden.

Die größte Zahl der „Paratyphus"-Erkrankungen im Kriege läuft also unter der Diagnose „Typhus". Schon Tabelle II hat uns gezeigt, daß die Zahl der Typhusbacillenträger viel mehr abgenommen hat als die der Typhuskranken. Tabelle IV klärt diesen Widerspruch auf. Hier habe ich die Gesamtzahl der Typhus- und Paratyphusgenesenden der Gesamtzahl der Typhus-, Paratyphus A- und B-Bacillenträger gegenübergestellt. Jetzt ist der Prozentsatz etwa gleichmäßig, er beträgt im Durchschnitt 3,9%. Diese Zahl entspricht auch der der Typhusbekämpfung, der größten Statistik vor dem Kriege. Die Schwankungen beruhen auf der verschiedenen Zusammensetzung der Krankentransporte: so sind im April bis Juni noch die letzten Genesenden von der großen Typhusepidemie im Westen zu uns gekommen, die dann teils infolge der Schwere ihrer Erkrankung zu Bacillenträgern geworden sind, teils als solche schon längere Zeit beobachtet waren. Auch von Oktober 1916 an ist der Prozentsatz wieder höher; das hat wohl darin seinen Grund, daß damals systematische Untersuchungen an der Front vorgenommen und die positiven Fälle zu uns gekommen sind.

---

[1]) Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte **41**. 1912.

Der Vollständigkeit halber habe ich in der 4. Spalte der Tabelle IV für einige Monate die Zahl der bei uns festgestellten Ruhrbacillenträger unter den Typhus- und Paratyphusgenesenden notiert. Diese Befunde sind interessant, spielen aber für die Statistik keine Rolle, weil auch unter den Ruhrrekonvaleszenten eine ganze Reihe von, besonders Paratyphus B-Bacillenträgern gefunden worden sind.

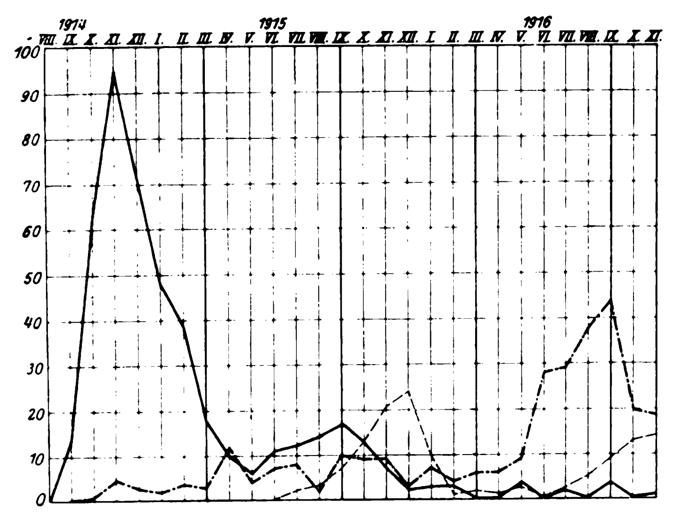
Tabelle IV. Gesamtzahl der Bacillenträger.

Monat	Gesamtzahl der Zugänge	Gesamtzahl der Bacillenträger	Prozentsatz	Zahl der Ruhrbacillenträger unter diesen Zugängen
1914 November	1 320	—		
Dezember .	1 235	11		
1915 Januar . .	1 581	104	4,0%	
Februar .	1 232	104		
März . . .	1 821	69		
April . . .	703	39		
Mai . . .	680	48	6,9%	
Juni . . .	132	17		
Juli. . . .	733	23		
August . .	881	22	2,5%	
September	941	19		
Oktober .	788	26		
November	834	43	3,8%	
Dezember .	1 048	33		
1916 Januar . .	1 294	39		
Februar .	1 206	23	2,2%	
März . . .	1 162	17		
April . . .	912	12		
Mai . . .	921	14	1,3%	
Juni . . .	890	9		
Juli. . . .	820	35		4
August . .	860	29	3,6%	11
September	728	26		14
Oktober .	722	43		23
November	946	60	6,7%	2
Dezember .	922	70		7
1917 Januar . .	1 272	77	6,0%	17
Februar .	746	44		
	27 330	1056	3,9%	

Wer wird Bacillenträger nach einem Typhoid? Zunächst Menschen, die durch eine vorherige Erkrankung der Gallenblase, Leber oder Niere dazu disponiert sind. Weiterhin Kranke, bei denen die Erreger — meist bei besonders schwerer Infektion — Gelegenheit haben, ihre eitererregende Wirkung in den eben genannten Organen zu entfalten. Denn Bacillenausscheidung ohne anatomische Grundlage gibt es nicht, wie ich a. a. O. ausführlich darlegen werde. Abgesehen von der schweren Typhusepidemie zu Anfang des Krieges verläuft der Typhus der Geimpften meist ebenso wie der Paratyphus A und B, d. h. meist leicht.

Wir können demnach für alle drei Erkrankungen, die ja klinisch eins, nämlich Typhus sind, den gleichen Prozentsatz an Bacillenträgern annehmen. Die sogenannte gastroenteritische Form des Paratyphus B, die keine Allgemein-, sondern eine Lokalerkrankung ist, gehört nicht hierher. So wird es uns möglich sein, aus dem Verhältnis der Bacillenträger untereinander auf die Zahl der durch den Typhus-, Paratyphus A- und B-Bacillus hervorgerufenen Erkrankungen schließen zu können.

Kehren wir zur Tabelle I zurück. Wir sehen dort unter den Zugängen 84% Typhus- und nur 16% Paratyphusgenesende, dagegen unter den bei uns positiven Fällen nur 47% Typhus-, dagegen 12% Paratyphus A- und 41% Paratyphus B-Bacillenträger. Da die letzten Zahlen sich auf



Kurve 1. Zeit der Erkrankung der Bacillenträger.
——— Typhus-, •—•— Paratyphus B-, - - - - Paratyphus A-Bacillenträger.

bakteriologische Befunde stützen, geben sie natürlich ein richtigeres Bild. Von unseren 27 300 Genesenden wären demnach statt 22 800 nur 47% = 12 800 der durch den *Eberth*schen Bacillus hervorgerufenen Erkrankung hinzuzurechnen. Da die Epidemie zu Anfang des Krieges überwiegend ein echter Typhus war, so waren auch unsere Zugänge bis etwa Juni 1915 Typhusgenesende; ihre Zahl beträgt rund 8700. Für die Folgezeit stehen dann nur 4100 Typhusfälle 3300 Erkrankungen (12% der Gesamtzahl unserer Zugänge) durch den Paratyphus A- und 11 200 (41%) durch den Paratyphus B-Bacillus gegenüber.

Graphisch dargestellt zeigt die Kurve 1 diese Beziehungen. Ich habe dort die Zahlen von 882 Bacillenträgern nach den Monaten ihrer Erkrankung eingetragen. Wir haben damit ein Spiegelbild der epidemiologischen Verhältnisse an der Westfront. Wir sehen die starke Zunahme

der Typhuserkrankungen bis November 1914 und dann einen fast ebenso steilen Abfall bis Mai 1915. Abgesehen von der flachen Erhebung bis September 1915 spielt der Typhus dann überhaupt keine Rolle mehr. Der steile Abfall im Winter 1914/15 ist aber nicht etwa ein Erfolg der Typhusschutzimpfung. Genau das gleiche Bild gibt *Curschmann*[1]) von den Typhusaufnahmen im St. Jakobsspital in Leipzig 1880—1892, ebenso die Beobachtungen von *Marchison* in London 1848—1862 und die Hamburger Epidemie 1886/87. *Der bisher noch lange nicht genügend gewürdigte Erfolg der Typhusschutzimpfung wird vielmehr dadurch bestätigt, daß nach ihrer vollkommenen Durchführung der eigentliche Typhus in den folgenden Jahren so gut wie erloschen ist, und daß zweitens an seiner Stelle typhoide Erkrankungen in immer größerer Zahl aufgetreten sind (Paratyphus A und besonders B), die unter den gleichen Bedingungen entstehen, auf die sich aber der Impfschutz nicht erstrecken konnte.* Wir sehen das auf der Kurve 1. Der *Paratyphus B* spielt zunächst gar keine Rolle, auch noch nicht im 2. Kriegsjahr, erst im 3. Kriegsjahr nimmt die Zahl der Fälle ganz bedeutend zu. Im Winter 1915/16 war der *Paratyphus A*-Bacillus der wichtigste Krankheitserreger; er scheint sich aber als Kind der Tropen bei uns nicht recht heimisch gefühlt zu haben. Die Zahl der durch ihn hervorgerufenen Erkrankungen ist stets verhältnismäßig klein geblieben.

Der einzige, der auf diese Verhältnisse bisher hingewiesen hat, ist *Klinger*[2]) 1917 gewesen. Er sah unter den bakteriologisch festgestellten Fällen in einem Seuchenlazarett zu Beginn des Krieges 98% Typhus und 2% Paratyphus, nach Durchführung der Schutzimpfung 6% Typhus gegen 94% Paratyphus.

Auf Grund des gleichen Materials kommt freilich *Hermel*[3]), der nach meiner Abkommandierung meine Untersuchungen in Spa noch 11 Monate fortgesetzt hat, zu ganz anderen Schlüssen. Er bringt die Zahl der Zugänge direkt in Beziehung zur Zahl der Bacillenträger und errechnet infolgedessen für Typhus 1,4%, für Paratyphus A 7% und für Paratyphus B 8,7% Bacillenträger. Meine Ausführungen ergeben, daß diese Berechnung falsch ist. Seine beigegebenen Kurven, die übrigens, was der Autor nicht erwähnt, zum größten Teil von mir herrühren, erstrecken sich noch über das Jahr 1917. In diesem Jahre war der Typhus weiter bedeutungslos, auch Paratyphus A ist noch zurückgegangen, Paratyphus B hat aber noch mehr zugenommen, so daß er völlig das Bild beherrscht und zahlenmäßig den Typhus zu Anfang des Krieges überragt.

Der Typhus an der Westfront wurde also zu Anfang des Krieges durch den *Eberth*schen Bacillus hervorgerufen. Die Schutzimpfung beseitigte ihn als Krankheitserreger fast vollständig. An seiner Stelle erlangten die Paratyphusbacillen immer mehr Bedeutung. Der Paratyphus A trat im Winter 1915/16 plötzlich in den Vordergrund, wenn auch an Zahl der Erkrankungsfälle nicht sehr bedeutend; in den folgen-

[1]) Unterleibstyphus. 2. Aufl. 1913.
[2]) Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 993.
[3]) Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. 8, 166. 1920.

den Jahren ging er eher etwas zurück. Der Paratyphus B nahm schon von 1914 an ganz allmählich immer mehr zu. Aber erst im Herbst 1916 und noch mehr im folgenden Jahre war er fast der einzige Erreger der damaligen Typhusfälle, deren Zahl im ganzen sicher größer gewesen ist als die der Erkrankungen durch den *Eberth*schen Bacillus. Über die Verhältnisse im Jahre 1918 ist mir nichts bekannt.

Für den wichtigsten Grund der starken Ausbreitung des Paratyphus B im Laufe des Krieges halte ich die stiefmütterliche Behandlung der Dauerausscheider, d. h. solcher Genesenden, die noch monatelang nach Überstehen der Krankheit Paratyphus B-Bacillen im Stuhl oder Urin ausgeschieden haben. Im Gegensatz zum Typhus und Paratyphus A sind diese nach 3 negativen bakteriologischen Untersuchungen hintereinander wieder als geheilt zur Truppe entlassen worden.. Dazu kommt, daß eine Paratyphus-Schutzimpfung bei uns im Gegensatz zu unsern Feinden nicht vorgenommen worden ist. Auf diese beiden Punkte hat bereits 1916 auf der Warschauer Tagung *Stintzing*[1]) hingewiesen. Ich habe 1917 in einem ausführlichen Bericht auf Grund meines Materials erneut darauf aufmerksam gemacht und eine Paratyphus-Schutzimpfung und strengere Behandlung der Paratyphus B-Dauerausscheider für dringend erforderlich erklärt. Allerdings war eine erhebliche Zunahme des Paratyphus B aus den Meldungen der Armeen des Westens nicht zu entnehmen. Ich habe aber oben nachgewiesen, daß das, was man damals klinisch als Typhus beobachtete, in den meisten Fällen Paratyphus war.

Ich fasse meine Ausführungen dahin zusammen:

1. Der Kriegstyphus ist durch den Typhus-, Paratyphus A- und B-Bacillus hervorgerufen worden. Eine Statistik ist nur zu verwerten, wenn sie sich auf bakteriologisch geklärte Fälle stützt. Da die Diagnose Typhus viel zu häufig gestellt worden ist, gibt auch die Typhusstatistik von Goldscheider ein falsches Bild.

2. Die Bedeutung der Typhusschutzimpfung ist viel größer, als sie zahlenmäßig anzugeben ist. Sie hat einen glänzenden Erfolg gehabt.

[1]) Verhandl. d. außerord. Tagung d. Dtsch. Kongr. f. inn. Med. in Warschau 1916.

Veröffentlichungen der Robert-Koch-Stiftung zur Bekämpfung der Tuberkulose.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Kiel.)

Untersuchungen über Konstitution und Krankheitsdisposition.

7. Versuche über die Beziehungen zwischen Bleivergiftung und Tuberkulose.

Von

Prof. Dr. **Karl Kisskalt** und Prof. Dr. **Franz Schütz.**

Um das Dunkel, welches über der Disposition zur Tuberkulose lagert, zu lichten, können Versuche, die sich mit der erworbenen Disposition befassen, in zweierlei Weise angestellt werden: entweder man kann eine örtliche Disposition oder eine allgemeine Disposition erzeugen. Für ersteres geben einen Hinweis die Beobachtungen, die bei Arbeiten mit Staub oder reizenden Gasen gemacht werden. Versuche in dieser Richtung hat der eine von uns bereits früher[1]) angestellt, indem er Kaninchen Tuberkelbacillen intravenös injizierte bzw. sie solche einatmen ließ und dann sie lange Zeit der Wirkung von schwefliger Säure aussetzte in einer Konzentration, wie sie in Fabriken gelegentlich vorkommen kann (0,05—0,076$^0/_{00}$). Bei sämtlichen Tieren mit nur einer Ausnahme, die leicht zu erklären war, entwickelte sich die Tuberkulose stärker als bei den Kontrolltieren ohne schweflige Säure. Das gleiche gelang *Cesa-Bianchi*[2]) nachzuweisen, als er Meerschweinchen mit Tuberkelbacillen infizierte und die einen Staub inhalieren ließ, die anderen nicht.

Der andere Weg ist die Schaffung einer allgemeinen Disposition, wie sie zweifellos z. B. durch Hunger oder Gravidität entsteht. Aus bestimmten Gründen sollte in den folgenden Versuchen eine chronische Allgemeinvergiftung untersucht werden, und zwar wurde chronische Bleivergiftung gewählt. Schon *Hirt*[3]) spricht von der bei den Schriftgießern und Schriftsetzern auffallend häufigen Lungenschwindsucht. Betrachtet man die neuere Statistik, so findet man, daß z. B. in der bayrischen Gewerbestatistik nach *Kölsch*[4]) die Tüncher und Maler unter 25 Berufen hinsichtlich der Tuberkulosesterblichkeit an neunter Stelle stehen, vor den Schneidern, Zement- und Porzellanarbeitern. Ähnliches ergeben die Untersuchungen in der Leipziger Ortskrankenkasse[5]). Auf der folgenden Tab. I sind die Berufe nicht in der gewöhnlich zitierten Weise als unhomogene große Massen, sondern nach der Aufteilung in kleinere einigermaßen gleichartige Berufsgruppen bis zu 5001 Angehörigen zusammengestellt.

Tabelle I.

Leipziger Ortskrankenkasse. Tuberkulose auf 1000 Personen aller Art in Berufen mit 5001 und mehr beobachteten Personen.

	Insgesamt			25—34 Jahre		
	Fälle	Tage	Todesfälle	Fälle	Tage	Todesfälle
1. Steinmetzen	24,7	2291	—	24,7	2040	—
2. Tapezierer, Polsterer	14,1	932	—	10,3	732	—
3. Schriftsetzer	13,9	1250	3,80	17,9	1453	4,58
4. Buchbinder, Kartonnagearbeiter	11,4	975	3,15	13,1	1096	3,42
5. Lithographen usw.	10,4	896	2,97	11,7	974	2,93
6. Schneider (nicht in Konfektion)	10,4	779	—	13,9	1242	—
7. Schuhmacher	10,3	730	2,66	12,8	971	2,76
8. Schriftgießer	9,7	767	—	14,1	885	—
9. Zink-, Stahl-, Kupferarbeiter	9,5	587	—	7,6	333	—
10. Drechsler, Kammacher, Holzbildhauer	9,4	754	—	10,3	857	—
11. Uhrmacher, Optiker, Mechaniker	9,2	842	2,86	8,9	777	1,83
12. Arbeiter in Betrieben zur Herstellung musikalischer Instrumente	9,0	813	3,32	10,8	1055	4,62
13. Buchdrucker	9,0	796	2,36	8,4	897	2,99
14. Glaser	9,0	739	—	10,2	822	—
15. Maler, Anstreicher, Lackierer	8,9	760	2,24	11,7	935	2,85
16. Arbeiter beim Tiefbau	8,8	640	—	6,9	497	—
17. Kürschner usw.	8,8	692	—	9,9	741	—
18. Freiluftarbeiter	8,3	664	2,76	5,1	487	1,23
19. Schlosser	8,1	647	2,24	11,2	801	3,14
20. Arbeiter in Wollkämmereien, Spinnereien	8,1	565	1,95	9,0	626	1,29
21. Hilfsarbeiter im Maurergewerbe	7,9	586	1,99	7,4	459	1,29
22. Büro- und Kontorpersonal	7,7	608	2,49	7,8	560	2,61
23. Tischler	7,6	642	2,66	7,7	629	2,57
24. Klempner, Installateure	6,9	533	1,70	5,0	411	1,20
25. Bierbrauer	6,9	566	—	6,3	512	—
26. Arbeiter in Eisengießereien, Maschinenfabriken	6,8	524	1,84	8,1	543	2,05
27. Ausläufer, Dienstmänner usw.	6,7	564	2,19	6,6	553	2,00
28. Sattler	6,4	493	—	10,5	780	—
29. Kellner	6,2	509	2,64	6,4	463	3,17
30. Ladenpersonal	5,7	455	2,01	2,7	176	1,97
31. Schmiede	5,5	426	1,15	5,3	396	0,72
32. Steinsetzer, Asphaltierer, Zementierer	5,3	423	—	5,4	425	—
33. Arbeiter in Asphaltwerken	5,0	284	—	5,0	330	—
34. Maurer	4,7	354	1,46	5,6	442	1,29
35. Hilfsarbeiter im Gastwirtsgewerbe	4,6	364	—	6,1	308	—
36. Zimmerer, Dachdecker	4,1	395	1,47	4,8	367	1,60
37. Bäcker	2,4	224	0,89	3,4	300	1,45
38. Fleischer	1,1	67	—	2,8	185	—

Man sieht daraus, daß die Schriftsetzer mit 13,9 Tuberkuloseerkrankungsfällen auf 1000 Personen an 3., die Schriftgießer mit 9,7 an 8., die Maler, Anstreicher und Lackierer mit 8,9 an 15. Stelle unter 38 Berufsgruppen stehen. Allerdings darf man einen einzelnen Faktor, hier die Bleivergiftung, nicht herausnehmen und als „Ursache" darstellen; wie wichtig anderes, außerhalb der eigentlichen Berufstätigkeit liegendes ist, zeigt z. B. der bedeutende Unterschied zwischen Maurern mit 4,7 und Hilfsarbeitern im Maurergewerbe mit 7,9, wobei der Lohn ausschlaggebend sein dürfte, und die Tatsache, daß die Nahrungsmittelgewerbe der Bäcker und Fleischer mit 2,4 bzw. 1,1 an letzter Stelle kommen, wobei ebenfalls die Ernährung die Hauptrolle spielen dürfte. Auch *Gerber*[6]) findet, daß die hohe Sterbeziffer im Buchdruckgewerbe in Wien fast ebenso die Hilfsarbeiter (Mechaniker, Buchbinder usw.) betrifft wie die Setzer und Gießer, daß also eine Beeinflussung der Phthise durch Bleivergiftung nicht stattfindet. Als Staubberuf ist der Setzerberuf nach *Roos*[7]) nicht aufzufassen. — Die geplanten Versuche konnten also entweder Bleivergiftung als tuberkulosedisponierenden Faktor zwecks weiteren Studien ergeben oder beweisen, daß die größere Tuberkulosesterblichkeit der erst genannten Berufe nicht durch die Bleivergiftung an sich verursacht sei.

Als Versuchstiere wurden Kaninchen genommen, da diese in ihrer Tuberkuloseempfindlichkeit dem Menschen näher stehen als die hochempfindlichen Meerschweinchen. Um die Verhältnisse genau quantitativ verfolgen zu können, wurde das Blei nicht per os oder per inhalationem, sondern intravenös bzw. subcutan gegeben und zwar sollte so lange fortgefahren werden, bis basophile Erythrocyten aufgetreten wären, dann noch einige Zeit lang weiter gegeben werden, dann die Tuberkelbacillen beigebracht und auch weiterhin bis zum spontanen Tod oder bis zur Tötung Blei verabreicht werden. Die Bleidosis sollte nicht zu hoch sein, da sonst die Tiere nach unseren früheren Erfahrungen plötzlich eingehen können. Das Futter bestand aus Rüben, Heu und gelegentlich etwas Hafer.

In die 1. Versuchsreihe, die nur als Vorversuch aufzufassen ist, wurden 10 Kaninchen gestellt. Hiervon bekamen 6 intravenös Blei, und zwar als Bleinitrat. Die Tiere wogen zwischen 900 und 2400 g und erhielten 0,025 bzw. 0,075 mg Blei pro Kilogramm Gewicht bei jeder Injektion. Leider gingen sämtliche Tiere an einer Stallseuche (Coccidiose) innerhalb 14 Tage zugrunde, so daß ein neuer Versuch angestellt wurde.

Bei diesem waren es 24 Tiere, von denen 9 Blei erhielten. Auch hier wurde das Blei intravenös zuerst in derselben Menge wie beim Vorversuch, dann jedoch in Mengen von 0,25 und 0,75 bzw. 0,5 und 1,0 mg pro Kilogramm Gewicht gegeben. Später wurden die Tiere mit Bleinitrat gefüttert, indem das Salz mit geschrotetem Hafer oder mit Brot vermischt wurde. Die Versuche dehnten sich über 8 Monate aus, und in dieser Zeit erhielten die Tiere durchschnittlich 2 mal wöchentlich eine

Injektion, solange, bis es infolge von Absceßbildungen in beiden Ohren unmöglich wurde, weiter intravenös zu injizieren. Dann wurde zur Verfütterung des Bleis übergegangen, das die Tiere in Menge von 10 bzw. 50 bzw. 100 mg *täglich* mit dem Futter erhielten. So war es möglich, bei den einzelnen Kaninchen 23—35 Injektionen intravenös vorzunehmen; an reinem Blei wurde während dieser Zeit (5 Monate) 9—45 mg eingespritzt bei einem Gewicht, das zwischen 1100 und 1900 g schwankte. Von den später mit der Verfütterung eingeführten Bleimengen läßt sich leider keine genaue Angabe über das aufgenommene Bleinitrat geben, da die Tiere das Futter teilweise nicht vollständig aufgefressen hatten.

Ein besonderes Interesse beanspruchen die Versuchsreihen insofern, als es nicht ein einziges Mal gelang, Basophilie im Blute nachzuweisen, während kernhaltige rote Blutkörperchen, Anisocytose und Polychromasie verhältnismäßig recht häufig angetroffen wurden. Zur Technik der Färbung sei bemerkt, daß sie während dieser Versuchsreihe stets in der Weise vorgenommen wurde, daß mit konzentrierter May-Grünwald-Lösung 3 Min. fixiert, dann destilliertes Wasser in derselben Menge wie Farblösung eine Minute darauf gegossen wurde. Nach dem Ablaufenlassen kam Giemsalösung (15 Tropfen auf 10 ccm) während 15 Min. darauf, dann wurde mit destilliertem Wasser abgespült.

Wichtig ist zur Klärung der Frage, warum die Basophilie ausblieb, noch die Technik der intravenösen Injektion. Hier gingen wir von einer Stammlösung aus, die pro Kubikzentimeter 0,03975 g Bleinitrat = 0,025 g Blei enthielt. Durch Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung wurden die notwendigen stärkeren Verdünnungen erhalten. Die Ursache für die auffallenden Mißerfolge wurde erst nach langem Suchen gefunden. Es zeigte sich nämlich, daß die Stärke der Bleinitratlösung beim Aufbewahren in den gewöhnlichen Stöpselflaschen abnahm, und zwar gleichgültig, ob die Verdünnung mit destilliertem Wasser oder Kochsalzlösung vorgenommen war. Die Abnahme war so beträchtlich, wie sich aus späteren Untersuchungen herausstellte, daß in einer Lösung, die anfangs 10 mg Pb pro Kubikzentimeter enthielt, nach $1^1/_2$ Jahren nur noch 2,7 mg vorhanden waren. In einem anderen Falle waren es von 0,17 mg nach 2 Monaten nur 0,062 mg. In einem weiteren Falle waren schon nach wenigen Tagen 16% verschwunden. Über dieses merkwürdige Phänomen wird *Bernhardt* in den Berichten der Deutschen Chemischen Gesellschaft ausführlich Mitteilung machen. Für künftige Untersucher wird dieser Fehler sehr zu beachten sein. Rechnet man bei unseren Einspritzungen mit durchschnittlich 50% Verlust, so hätten die Tiere immer noch ca. 4—22 mg Blei allein bei den Injektionen erhalten.

In der 3. Versuchsreihe wurden stets nur frische, unmittelbar vor der Injektion bereitete Lösungen injiziert, und zwar erhielten 16 Versuchstiere bei jeder Injektion, die diesmal nur subcutan vorgenommen wurde, 4—5 mg Blei pro Kilogramm Gewicht. Schon nach 3 Wochen, in denen die Tiere 7 Injektionen bekamen, traten Basophile im Blutbild auf. Diesmal wurde nach *Manson* in der von *Schwarz*[8]) und *Hefke* vorgeschlagenen Modifikation gefärbt. 2 Stammlösungen werden hergestellt, Lösung I mit 1 g Methylenblau und 2 g Acid. boric. pulv. in 100 ccm abgekochtem destillierten kalten Wasser; Lösung II mit 0,28 g NaOH in Stangen ebenfalls in 100 ccm abgekochtem destilliertem Wasser gelöst. Von I kommen dann 6 Tropfen, von II 8 Tropfen auf 10 ccm abgekochten destillierten Wassers zur Färbung der Präparate (5—10 Sek.), die vorher in Methylalkohol 3—5 Min. fixiert waren. Die Methode ist sehr einfach und arbeitet recht zuverlässig, da die Stammlösungen monate- bis jahrelang haltbar sind, wie auch wir uns überzeugen konnten.

Hier muß noch einschaltend bemerkt werden, daß, wie angestellte Kontrollen ergaben, nicht die in der 3. Versuchsreihe angewandte Färbetechnik der Grund

für die Feststellung der Basophilen war, denn einmal fanden sich an den Tieren der 2. Reihe auch mit der zuletzt beschriebenen Technik keine Basophilen, anderseits gab auch die übliche Giemsafärbung in der 3. Reihe positive Blutbefunde.

Nach dem Auftreten der Blutveränderungen wurde die Bleigabe seltener vorgenommen und nur darauf geachtet, daß die Vergiftung sich chronisch in derselben Stärke fortsetzte.

Nach Verlauf von 3 Monaten von Beginn des Versuches an gerechnet erhielten sämtliche Bleitiere und 13 Kontrolltiere Tuberkelbacillen vom Typus bovinus intravenös, 1 mg pro Kilogramm Gewicht. Die Stämme gingen uns durch die Herren Prof. *Eber* aus Leipzig und Prof. *Selter* aus Königsberg liebenswürdiger Weise zu, wofür den Herren auch an dieser Stelle unser bester Dank gesagt sei. Der Leipziger Stamm war nach der Angabe von Prof. *Eber* aus der Milz eines Rehes im Jahre vorher gezüchtet und hatte in Menge von 0,01 g Bouillonkultur subcutan beigebracht ein Kaninchen in 110 Tagen getötet. Der Königsberger Stamm war zwar in seiner Virulenz noch nicht genau ausprobiert worden, jedoch handelte es sich auch bei ihm um einen stark virulenten Stamm. Wir nahmen zur Injektion Glycerinagarkultur, die mit Kochsalzlösung fein verrieben wurde, so daß Bröckel im mikroskopischen Präparat nicht mehr sichtbar waren.

Nach Verlauf von weiteren 3 Monaten wurden die Tiere innerhalb einiger Wochen getötet und weiter genau untersucht, wie unten beschrieben ist. Einige wenige Tiere waren nach dieser Zeit von der Tuberkulose so stark heimgesucht, daß sie plötzlich starben bzw. in der Agonie angetroffen und getötet wurden. 2 Tiere (17, 18) starben bereits nach 3 Wochen intercurrent, hier konnte makroskopisch unmittelbar nach dem Tode keine Veränderung festgestellt werden; nach einigen Wochen (4) Aufenthalt der Lungen in Formalin bzw. Kaiserling Flüssigkeit wurden jedoch feinste Knötchen makroskopisch sichtbar. Die Tuberkulose der toten Tiere insbesondere der Lunge wurde in verschiedener Weise bestimmt bzw. geschätzt. Zunächst wurde je nach der Stärke des Befundes (Zahl der Knötchen, Cavernenbildung, Größe der Lunge) der Grad der Tuberkulose mit + bis ++++ notiert und die Lungen zwecks Vergleiches mit denen später sezierter Tiere photographiert. Dann wurden sie frisch und trocken gewogen und schließlich die Wasserverdrängung bestimmt. Die 3 Methoden ergaben, wie aus Tab. III zu ersehen ist, gut übereinstimmende Werte.

Auf der Tab. II sind die wichtigsten Daten des 3. Versuches übersichtlich zusammengestellt; Nr. 1—16 sind die Versuchstiere, 17—29 die Kontrolltiere. „Unters." sind die Tage der Blutuntersuchungen bei sämtlichen Tieren, „Injekt." ebenso die Tage der Bleiinjektionen.

Tabelle II.

Fortlfd. Nr.	Nr. d. Tieres	Farbe	Geschlecht	Blei: Injkt.	Blei: Unters.	Infekt.: Tag	Infekt.: Stamm	Gewicht am: Anfang g	Gewicht am: Ende g	Todes-: Tag	Todes-: Art	Lunge: Veränderung	Lunge: Gewicht frisch	Lunge: Gewicht trck.	Wasserverdrängung ccm	mg Pb in 100 g Trck.-Subst.	Tuberkulöse Veränderungen in: Milz	Leber	Nieren
1	18	grau	w.	1. XII.	6. XII.	1. III.	Kgbg.	1220	1290	24. IV.	gestorb.	++	nicht bestimmt		nicht bestimmt	5,5	+	—	—
2	15	„	w.	5. XII.	15. XII.	1. III.	„	2340	2180	27. IV.	getötet	++	21,5	3,5	„	13,9	—	—	—
3	10	„	w.	8. XII.	23. XII.	1. III.	„	2020	2100	28. IV.	„	++	16,0	3,5	„	44,2	—	—	—
4	178	„	w.	12. XII.	9. I.	21. II.	Leipzig	1730	2280	3. V.	„	++	18,2	3,0	„	21,9	+	—	—
5	186	weiß-grau	w.	15. XII.	24. I.	1. III.	Kgbg.	1340	2210	16. V.	„	++	21,6	3,5	„	8,2	+	—	—
6	182	schw.-grau	m.	19. XII.	15. II.	1. III.	„	3100	2420	17. V.	„	+++	16,7	3,3	29	20,0	—	—	++
7	194	schw.	m.	22. XII.	8. III.	1. III.	„	2970	2680	18. V.	„	+++	33,9	5,5	38	0	+	—	++
8	187	grau	w.	5. I.	28. III.	21. II.	Leipzig	3100	2400	19. V.	i. d. Agone getötet	++++	88,9	16,0	92	0,85	++	+	++
9	17	schw.	w.	16. I.	12. IV.	1. III.	Kgbg.	1750	2000	31. V.	getötet	++	9,6	1,5	14	14,7	—	—	—
10	200	weiß-grau	w.	15. II.	13. IV.	1. III.	„	1370	1980	5. VI.	„	++++	87,2	14,2	80	Spur	—	—	—
11	13	grau	w.	13. III.	24. IV.	1. III.	„	1550	2030	6. VI.	„	+++	31,7	5,2	35	1,23	—	—	—
12	184	„	w.	21. III.	Todestag	1. III.	„	2560	2850	7. VI.	„	++	13,9	2,2	20	12,6	+	—	++
13	199	braun	m.	10. IV.		1. III.	„	2550	2730	8. VI.	„	+++	25,6	4,3	28	Spur	+	—	+
14	190	grau	m.	16. IV.		1. III.	„	2850	2950	8. VI.	„	+++	17,96	3,1	26	16,3	+	—	+
15	24	„	w.	16. IV.		1. III.	„	3020	2720	11. VI.	„	++	14,9	2,5	10	17,8	+	—	+
16		schwarz	w.	20. IV.		21. II.	Leipzig	1550	1910	11. VI.	gestorb.	++++	97,4	16,9	102	Spur	—	—	+
17	179	weiß-grau	m.	.	.	1. III.	Kgbg.	1770	2380	24. III.	„	+	nicht bestimmt	nicht bestimmt	nicht bestimmt	.	—	—	—
18	weiß	grau	m.	.	.	1. III.	„	1400	1800	26. III.	„	+	„	„	„	.	—	—	—
19	21	weiß	m.	.	.	21. II.	Leipzig	1780	2170	24. IV.	getötet	++	„	„	„	.	+	+	+
20	25	schw.	m.	.	.	1. III.	Kgbg.	1580	2110	28. IV.	„	++	27	5,0	„	.	+	—	—
21	14	grau	w.	.	.	1. III.	„	1740	2325	3. V.	„	++	24,2	2,2	„	.	+	—	+
22	12	„	w.	.	.	1. III.	„	2060	2270	16. V.	„	++	11,8	1,8	„	.	+	—	+
23	157	„	w.	.	.	1. III.	„	2250	2300	19. V.	gestorb.	+	21,3	2,9	25	.	+	—	—
24	189	„	w.	.	.	21. II.	Leipzig	3150	2570	30. V.	i. d. Agone getötet	+++	43,0	7,2	46	.	—	++	++
25	16	„	w.	.	.	1. III.	Kgbg.	2100	2380	7. VI.	getötet	++++	36,4	6,3	48	.	+	—	—
26	180	„	m.	.	.	1. III.	„	1630	2470	8. VI.	„	++++	102,0	4,6	106	.	+	—	+
27	11	„	m.	.	.	1. III.	„	1770	2470	11. VI.	„	++	26,2	4,4	34	.	+	—	+
28	19	„	w.	.	.	1. III.	„	1400	2600	12. VI.	„	++	22,8	4,2	28	.	+	—	++
29	191	„	m.	.	.	1. III.	„	3050	2950	13. VI.	„	+++	37,2	6,0	42	.	+	—	++

Was zunächst den Ausfall des Versuches mit den beiden verschiedenen Tuberkelbacillenstämmen anbetrifft, so hat Leipzig dieselben Resultate ergeben wie Königsberg. Bei beiden finden sich schwere und leichte Formen der Tuberkulose bei Bleitieren und Kontrollen.

Insgesamt kann man sagen, daß ein Unterschied in der Ausbreitung der Tuberkulose zwischen Bleitieren und Kontrolltieren nicht gefunden wurde. Ganz schwere, schwere, mittlere und leichte Tuberkulose kam bei beiden Serien gleich häufig vor. Auch die Tuberkulose der übrigen Organe wurde durch das Blei nicht beeinflußt.

Es war noch denkbar, daß unter den Bleitieren deshalb individuelle Unterschiede in der Ausbreitung der Tuberkulose vorhanden waren, weil die einen vielleicht mehr Blei in den Organen gestapelt hatten als die anderen. Wie eine frühere Arbeit des einen von uns[9]) mit *Friedmann* ergeben hatte, lagerte sich im Gehirn subakut vergifteter Kaninchen bald mehr, bald weniger Blei ab, und dementsprechend tritt der Tod schneller oder langsamer ein. Infolgedessen wurde in sämtlichen Organen aller Tiere das Blei quantitativ bestimmt, eine äußerst mühevolle Arbeit, die aber für die Genese der Bleivergiftung wichtig sein dürfte, da Untersuchungen darüber nur sehr spärlich vorliegen und durch die neueren Methoden Blei zu einer Substanz geworden ist, die man in so geringen Mengen exakt quantitativ bestimmen kann wie wenig andere. Die Ergebnisse werden in dieser Zeitschrift von *Schütz* und *Bernhardt* veröffentlicht werden. Einstweilen kann gesagt werden, daß auch diesmal die Organe bei den verschiedenen Tieren verschieden große Mengen Blei gespeichert haben; u. a. auch wieder das Gehirn.

Hier interessiert vor allem die Frage, ob sich Beziehungen zu einem leichteren oder schweren Verlauf der Tuberkulose bei den Bleitieren nachweisen lassen, je nachdem, ob wenig oder viel Blei gespeichert wurde. Tab. III gibt darüber Auskunft. (Nur diejenigen Tiere sind aufgeführt, bei denen sämtliche Organe in der angegebenen Weise untersucht wurden. Es fehlen 15, 18, 10, 178).

Sehr schwere Tuberkulose fand sich bei den 3 ersten Tieren. Von diesen hatte nur das 1. Blei in sehr beträchtlichen Mengen gespeichert, allerdings nicht in der Lunge, sondern im Herz, Gehirn und in den Nieren, während bei Tier 200 und 187 nur wenig gefunden wurde. Von den mittelschwer betroffenen Tuberkulosetieren hatten 190 und 182 viel Blei gespeichert, 194 und 13 weniger und 199 nur geringe Mengen. Bei den Tieren mit geringer Tuberkulose zeigten 184 und 17 in den untersuchten Organen mittelstarke Bleimengen, 24 und 186 dagegen geringe. Die oben gesuchten Beziehungen zwischen Bleigehalt der Organe und Entwickelung der Tuberkulose sind also nicht nachweisbar; ein geringer Bleigehalt kann vielmehr mit starker Tuberkulose verbunden sein und

Tabelle III. Tuberkulose der Lunge.

Nr. des Tieres	Grad	Wasserverdrängung	Trockengewicht	mg Pb in 100 g Trockensubstanz Lunge
schwarz	++++	102	16,9	Sp.
200	++++	80	14,2	Sp.
187	++++	92	16	0,9
182	+++	29	3,3	20,0
194	+++	38	5,5	0
13	+++	35	5,2	1,2
199	+++	28	4,3	Sp.
190	++	26	3,1	16,3
24	++	10	2,5	17,8
184	++	20	2,2	12,6
17	++	14	1,5	14,7
186	++		3,5	8,2

umgekehrt, ein Resultat, das sich allerdings nur ergibt, wenn man genügend Tiere in den Versuch einstellt.

Eine experimentelle Erzeugung von Disposition zur Tuberkulose durch Bleivergiftung gelingt also nicht. Da kein Grund vorhanden ist, den Ausfall dieser Versuche nicht auf den Menschen zu übertragen, so darf man auch sagen, daß die erhöhte Erkrankungsziffer an Tuberkulose bei Arbeitern in Bleiberufen nicht durch das Blei an sich, sondern durch andere Faktoren zustande kommt.

Nach Abschluß der Untersuchungen kam uns eine Arbeit *Lorigas*[10]) zur Kenntnis, die sich mit dem gleichen Thema befaßt. *Loriga* fütterte Meerschweinchen mit 0,25 g Bleinitrat bzw. Bleisulfat pro die, wobei die Tiere allerdings nicht alles auffraßen, und injizierte ihnen, ebenso wie Kontrolltieren, 5 Wochen später Tuberkelbacillen subcutan. Die Nitrattiere nahmen meist an Gewicht ab und gingen nach 80 Tagen ein; die mit dem schwer löslichen Sulfat gefütterten und die Kontrolltiere nahmen zu und lebten 92 Tage. *Loriga* schließt daraus, daß zwar die Resistenz der Nitrattiere herabgesetzt war, daß es sich aber nicht um eine spezifische Bleiwirkung, sondern um eine unspezifische Wirkung handelt, wie sie auch andere chronische Krankheiten hervorrufen können. Bei unseren Versuchen haben nicht einmal die Tiere, die an Gewicht abnahmen, eine erhöhte Disposition zur Bleivergiftung gezeigt.

Zusammenfassung: 1. Durch chronische Bleivergiftung läßt sich im Versuch kein Einfluß auf die Ausbreitung der Tuberkulose ausüben. 2. Die größere Erkrankungsziffer an Tuberkulose in Bleiberufen beruht nicht auf einer spezifischen Wirkung des Bleies.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Kisskalt*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **48**, 269. 1904. — [2]) *Cesa-Bianchi*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **73**, 166. 1913. — [3]) *Hirt*, Gewerbekrankheiten in Pettenkofer und Ziemssens Handbuch der Hygiene. 2. Teil, 4. Abt., S. 106. 1882. — [4]) *Lehmann*, Gewerbehygiene in Rubner, v. Gruber und Ficker, Handb. d. Hyg. **4**, 2. Abt. 284. — [5]) Krankheits- und Sterblichkeitsverhältnisse in der Ortskrankenkasse für Leipzig und Umgebung **3**. Berlin 1910. — [6]) *Gerber*, Wien. klin. Wochenschr. 1922, S. 158. — [7]) *Roos*, zit. nach *Brezina*, Zentralbl. f. d. ges. Hyg. **6**, 417. — [8]) *Schwarz* und *Hefke*, Fehlerquellen bei der Frühdiagnose der Bleiwirkung. Dtsch. med. Wochenschr. 1923, S. 212. — [9]) *Kisskalt* und *Friedmann*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **78**, 500. 1914. — [10]) *Loriga*, Il Ramazini **6**, 87. 1912.

(Aus dem Institut „Robert Koch“.)

Über Versuche, weiße Mäuse durch Einatmung von Krankheitserregern zu infizieren.

I. Mitteilung.

Von

Dr. **Bruno Lange**, und Dr. **K. H. Keschischian**,
Assistent am Institut. Konstantinopel.

In einer früheren Mitteilung von *B. Lange*[1]) war berichtet worden über Versuche, weiße Mäuse auf den natürlichen Wegen, von der Haut, der Mund- und Darmschleimhaut und der Augenbindehaut aus zu infizieren. Die Versuche hatten ergeben, daß auf parenteralem Wege gleich hochvirulente Septicämieerreger zur Infektion auf den natürlichen Wegen in recht verschiedenem Grade befähigt sind. Die größte Invasionsfähigkeit, und zwar auf allen geprüften Wegen gleichmäßig, kam den Mäusetyphusbacillen zu. Pneumokokken infizierten von der Haut und den Schleimhäuten aus auffallend schlecht, deutlich besser die Streptokokken; die Hühnercholera- und Rotlaufbacillen näherten sich bezüglich ihrer Invasionsfähigkeit den Mäusetyphusbacillen. Der Grund des häufigen Versagens bzw. der oft viel geringeren Wirkung der natürlichen Infektion gegenüber der parenteralen liegt darin, daß bei der erstgenannten Infektionsart *die natürlichen Schutzvorrichtungen des Körpers, vor allem Schleimhaut und Lymphdrüsen den Keimen gegenüber voll zur Wirkung* kommen, während diese Schutzvorrichtungen bei der parenteralen Infektion *künstlich durchbrochen* werden. Die Wirkung der Schutzkräfte äußert sich nun, wie aus der genannten Arbeit und den Mitteilungen von *H. Killian*[2]) über natürliche Infektion von Mäusen deutlich hervorgeht, offenbar nicht nur in einem Absterben, sondern vielfach daneben in Schädigungen der verimpften Keime, die zum Teil ihren sichtbaren Ausdruck finden in Veränderungen des kulturellen Verhaltens und vor allem auch in einer Abschwächung der Virulenz der Bakterien. Bei Streptokokken konnten jedenfalls mehrfach derartige Schädigungen nachgewiesen werden.

---

[1]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **102**, 224. 1924.
[2]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **102**, 262. 1924.

Über die sehr wichtige Frage, *welche Menge der verimpften Keime* einer bestimmten Virulenz bei der natürlichen Infektion *tatsächlich zur Wirkung* kommt, kann aber weder die cutane noch die orale und conjunctivale Impfung befriedigenden Aufschluß geben, da stets ein großer Teil der Keime, sei es durch Abfließen von der Haut und aus dem Bindehautsack, sei es durch Ausscheidung mit dem Darminhalt verlorengeht. Es bestand nun begründete Aussicht, durch *Inhalationsexperimente* in geeigneter Versuchsanordnung *auch über die quantitativen Verhältnisse* bei der natürlichen Infektion Aufklärung zu erhalten. Es war nur erforderlich, mehrere Mäuse der gleichen Infektion durch Einatmung von versprühten Krankheitserregern auszusetzen, unmittelbar nach der Inhalation ein Tier oder auch zwei und drei zu töten und die Menge der in den Lungen dieser getöteten Tiere befindlichen Keime durch das Kulturverfahren zu ermitteln, andererseits die Virulenz der zur Inhalation verwandten Bakterien bei parenteraler Verimpfung nach der gleichen Methode, wie sie von *B. Lange* in früheren Versuchen angewandt ist, festzustellen.

Inhalationsversuche sind in früherer Zeit vielfach an verschiedenen Tieren angestellt worden. Zweck dieser Untersuchungen war in erster Linie zu prüfen, ob überhaupt bzw. in welchem Umfange Keime bei der Atmung bis in die tiefen Abschnitte der Lunge eindringen, ob die Keime das intakte Lungenepithel durchbrechen können, endlich ob sie imstande sind, auf diesem Wege eine Allgemeininfektion herbeizuführen.

Durch die grundlegenden Versuche von *Arnold, Buchner, Hildebrandt, Nenninger, Paul* u. a. ist einwandfrei nachgewiesen worden, daß mit trocknem Staub oder in feinsten Tröpfchen eines künstlichen Sprays inhalierte Bakterien mit dem Atemstrom *sofort bis in die Lungen* eindringen können, und zwar in relativ beträchtlicher Menge. Auch die Frage, ob die intakte Alveolarwand für Keime durchlässig ist, ist in bejahendem Sinne entschieden worden. Leblose körperliche Elemente wie Kohlenstaub, auch tote Bakterien wandern durch das Epithel hindurch und können schon kurze Zeit nach der Inhalation in dem Saftkanalsystem der Alveolarwände, den Lympfgefäßen, endlich auch in den Bronchialdrüsen mikroskopisch nachgewiesen werden. Die Beseitigung der in die Lungen eingedrungenen Keime — auch hierüber sind wir einigermaßen unterrichtet — geschieht zum Teil ähnlich wie bei leblosen Staubteilchen durch *Entfernung* mittels der Flimmerbewegung des Bronchialepithels *nach außen,* zum Teil durch *Abtötung* der Keime in der Gerüstsubstanz der Lungen oder in den Bronchialdrüsen. Diese Schutzvorrichtungen der Lungen kommen nun den verschiedenen pathogenen Keimen gegenüber offenbar in sehr ungleichem Grade zur Wirkung. Anders ist es wohl kaum zu erklären, daß z. B. Tuberkelbacillen, noch in kleinsten Mengen in die Lungen des Meerschweinchens eindringend, sichere Infektion bewirken, während die Inhalation anderer pathogener Keime, z. B. der Milzbrandbacillen, bei verschiedenen für diese Keime sonst höchst empfänglichen Tieren in der Regel überhaupt nicht zur Erkrankung führt. Auch gegenüber Staubarten verschiedener Herkunft sind ja recht erhebliche Verschiedenheiten der Abwehrwirkungen der Lungen nachgewiesen worden.

In den älteren Arbeiten über Inhalation sind nun aber — abgesehen von den Versuchen mit Tuberkelbacillen — über die *Virulenz* der verstäubten und inhalierten Bakterien wie auch über die *Menge der tatsächlich eingeatmeten Keime* gar keine

oder nur höchst ungenaue Angaben enthalten. Ja, nicht selten fehlt bei negativem Ausfall der Versuche sogar der Nachweis, daß die verstäubten Bakterien tatsächlich lebend bis in die Lungen gelangt sind.

Wie schon hervorgehoben wurde, scheinen uns nun gerade diese quantitativen Verhältnisse für die Beurteilung des Infektionsmechanismus bei der *Inhalationsinfektion* aber auch in Rücksicht auf die *natürliche Infektion überhaupt* von größter Wichtigkeit. Durch die von uns gewählte Versuchsanordnung hofften wir nicht nur, diesem Problem näherzukommen, sondern auch bis zu gewissem Grade einen Einblick zu gewinnen in die komplizierte Wechselwirkung zwischen Parasit und Wirtsorganismus bei der Infektion auf den natürlichen Wegen und vielleicht in vollkommenerWeise, als dies bei der cutanen, conjunctivalen und oralen Infektion möglich ist: Im Gegensatz zu den spärlichen Keimen, wie sie nach Verfütterung in den Lymphdrüsen der Tiere der biologischen Untersuchung zugänglich sind, mußten — bei reichlicher Verstäubung von Keimen und ausgiebiger Einatmung derselben — in den Lungen immer eine relativ große Zahl von Bakterien aufgefunden werden. Hierdurch wird die Prüfung ihrer Vermehrungs- und Absterbebedingungen, ihrer kulturellen und tierpathogenen Eigenschaften in Beziehung zu der nach der Infektion verstrichenen Zeit voraussichtlich wesentlich erleichtert. Durch einen Vergleich des Infektionserfolges bei Inhalation mit dem von *B. Lange* an dem gleichen Versuchstier, der weißen Maus, mit denselben Krankheitserregern bei cutaner, oraler und conjunctivaler Infektion festgestellten Erfolg konnte ferner ein Urteil darüber gewonnen werden, ob die Lungen für bestimmte Erreger eine höhere Empfindlichkeit besitzen als die äußere Haut und die Schleimhäute des Auges und des Verdauungstraktus. Hierbei muß selbstverständlich in Rechnung gezogen werden, daß inhalierte Keime nicht bloß in die Lungen eindringen, sondern auch mit den lymphatischen Gebilden des Nasenrachenraums und des Darms in Berührung treten. Hierdurch kann in gewissen Fällen die Beurteilung des Infektionserfolges nach Inhalation erschwert werden, wenn die zur Inhalation verwandten Keime nämlich per os in kleinsten Mengen noch sicher zu infizieren vermögen. Trotzdem haben wir grundsätzlich uns der *natürlichen Einatmung* und nicht der Injektion bakterienhaltiger Flüssigkeit in die Trachea bedient. Die letztere Methode, welche bekanntlich von zahlreichen früheren Forschern angewandt ist, scheint uns in vieler Beziehung zu sehr von den natürlichenVerhältnissen abzuweichen; den hiermit erhaltenen Resultaten messen wir deswegen nur einen sehr bedingten Wert bei.

Die Ergebnisse der nachfolgenden Versuche sind zum Teil bereits in der kürzlich erschienenen Arbeit von *B. Lange*[1]) über die Infektion auf den natürlichen Wegen berücksichtigt worden.

[1]) l. c.

Die Versuchsanordnung.

In einem gut abzudichtenden Glaskasten von 75 cm Breite, 60 cm Höhe und 60 cm Tiefendurchmesser befand sich der von uns hergestellte Verstäuber, bestehend aus zwei rechtwinklig miteinander verbundenen, mit ihren Mündungen sich berührenden Glasdüsen. Die Öffnung der Luftdüse hatte einen Durchmesser von 3 mm, die der Flüssigkeitsdüse einen solchen von 1 mm. Die Luftdüse war durch einen Gummischlauch mit Rückschlagventil mit einer außerhalb des Glaskastens befindlichen Fahrradluftpumpe verbunden, die zweite Düse stand in einem Reagensglas, in das die jeweilig zu verstäubende Kultur bzw. Bakterienaufschwemmung hineingegossen wurde. Mittels Stößen der Fahrradpumpe wurde durch die Luftdüse Luft hindurchgetrieben, riß die keimhaltige Flüssigkeit hoch und verstäubte dieselbe, und zwar bei jedem Stoß etwa 0,1 ccm. Die Intervalle zwischen den Verstäubungsperioden betrugen $^1/_2$—2 Min., selten mehr. Der Spray lieferte zahlreiche, außerordentlich feine Tröpfchen von 2—20 μ Größe, daneben auch viele größere bis zu 1000 μ.

Hinter dem Verstäuber, also der direkten Wirkung des Sprays nicht ausgesetzt, befanden sich in einer Höhe von ca. 20 cm über dem Boden des Glaskastens mehrere Mäuse, in Holzkäfigen so fixiert, daß nur der Kopf frei war. Von der dem Spray gegenüberliegenden Glaswand hatten die einzelnen Tiere jedes Versuchs gleichen Abstand. Gegen diese Glaswand traf die versprühte Flüssigkeit, so daß sich in dem Raum nur die feinsten, teilweise an der Wand reflektierten Tröpfchen verteilten; alle größeren schlugen sich an der Wand nieder.

Eine Stunde nach dem Versuch war, wie Kontrollversuche zeigten, der Raum noch angefüllt von feinsten Tröpfchen in der Größe von 2—8 μ. Viele Beobachtungen, im besonderen auch unsere eigenen Erfahrungen sprechen dafür, daß für die Einatmung in die Lungen der Mäuse nur diese kleinsten, sich schwebend erhaltenden Tröpfchen von wenigen Mikron in Betracht kommen.

Bei entstehendem Überdruck im Glaskasten konnte die Luft aus diesem durch ein Wattefilter entweichen.

Die Mäuse verblieben meist $^1/_2$ Stunde in dem Inhalationsraum. Während dieser Zeit wurde in möglichst gleichen Abständen 2—20 mal Luft durch den Verstäuber hindurchgetrieben und eine Versprühung herbeigeführt.

Um zu erfahren, welche Keimmenge von den Tieren in jedem Versuch eingeatmet war, wurde immer mindestens 1 Tier aus einer Reihe von 4—6 Mäusen sofort nach der Inhalation getötet, aus den von den gröberen Luftröhrenästen abgestreiften Lungen Aufschwemmungen in Serumbouillon hergestellt (pro Lungen jeder Maus 5 ccm), ein bestimmter Teil derselben, meist 1 ccm = $^1/_5$ der Gesamtmenge, auf Serumbouillon übertragen, in allen späteren Versuchen nach einer von *B. Lange* in früheren Versuchen mehrfach angewandten Methode durch das Verdünnungsverfahren die Keimzahl in dieser Aufschwemmung genauer ermittelt. Stets wurde daneben noch 0,2 ccm der Aufschwemmung mit Drigalski-Spatel auf Agarplatten bzw. Blutagar ausgestrichen und die Zahl der Kolonien nach 24stündiger Bebrütung festgestellt. In den hier mitgeteilten Versuchen haben wir uns allerdings hauptsächlich der Aussaat auf Agarplatten bedient. Im allgemeinen gab das Plattenverfahren ungenauere Resultate als die Verdünnungsmethode, die Werte waren auch offenbar zu niedrig, eine Beobachtung, die *B. Lange* schon in früheren Untersuchungen wiederholt gemacht hat.

Die durch kulturelle Verarbeitung der Lungenaufschwemmung erhaltenen Keimzahlen entsprechen zuweilen nicht den tatsächlich in die Lungen eingeatmeten lebenden Keimen, besonders nicht bei sehr empfindlichen Erregern, die offenbar sehr schnell nach der Einatmung in den Lungen zugrunde gehen bzw. so stark geschädigt werden, daß sie auf künstlicher Kultur nicht mehr auskeimen. In

diesem Fall sind die erhaltenen Zahlen sicher Minimalwerte, wahrscheinlich auch sonst, da ein gewisser Teil der in den Lungen befindlichen Keime trotz sorgfältiger Verreibung des Organs in kleinen Gewebsklümpchen eingeschlossen bleibt.

Ein bestimmter Anteil der gesamten in die Lungen eingeatmeten Keime wird natürlich von der Wand der kleinen Bronchien zurückgehalten und kommt möglicherweise nicht so zur Wirkung wie die bis in die Alveolen vordringenden Keime. Dieser Anteil ist aber, wie wir wiederholt — wenn auch an Meerschweinchen durch Vergleich der Keimmenge in den Randpartien und in der an Bronchien reicheren Hilusgegend — festgestellt haben, relativ unbedeutend, unterliegt auch keinen nennenswerten quantitativen Schwankungen, er kann also mindestens da, wo es sich um einen *Vergleich* der inhalierten Keimmengen handelt, vernachlässigt werden, ist aber auch bei der Beurteilung der kleinsten, auf dem Wege der Inhalation in die Lungen noch wirksamen Keimmenge offenbar ohne Bedeutung, wie die nachfolgenden Versuche dartun werden.

Eine Reihe von Versuchen mit *Inhalation* von *Sporen*, die den bactericiden Wirkungen des Körpers, insbesondere der Lungen, nicht in dem gleichen Maße unterliegen wie vegetative Keimarten, haben uns gezeigt, daß *mehrere unter den erläuterten Versuchsbedingungen inhalierende Mäuse tatsächlich annähernd die gleichen Keimmengen einatmen.* Kleine Abweichungen sind wohl durch individuelle Verschiedenheiten des Baues der Lungen und der Atmung bedingt. Wir dürfen danach die Werte für die in die Lungen inhalierten Keimmengen, welche bei den sofort nach der Inhalation getöteten Tieren ermittelt wurden, auch für alle übrigen, den gleichen Bedingungen ausgesetzten Mäuse annehmen.

Auch werden wir nach dem Ergebnis dieser Sporenversuche hie und da beobachtete *stärkere* Differenzen der Werte für die inhalierten Keime bei mehreren zu gleicher Zeit getöteten Mäusen ein und derselben Versuchsreihe nicht etwa auf Versuchsfehler zurückführen dürfen, vielmehr versuchen müssen, diese Unterschiede durch andere Momente zu erklären.

Da die Feststellung von Keimen *im Blut* unmittelbar nach der beendeten Inhalation für die Beurteilung des Infektionserfolges von nicht geringer Bedeutung war, wurde in sämtlichen Versuchen bei den sofort oder auch zu späterem Zeitpunkt getöteten Tieren reichlich Herzblut und die ganze, zwischen einer Pinzette zerquetschte Milz teils auf Blut- oder gewöhnliche Agarplatten, teils auf 10 proz. Serumbouillon verimpft.

Die zur Verstäubung benutzten Bakterienstämme waren die gleichen, welche *B. Lange* in den kürzlich mitgeteilten Versuchen mit oraler, conjunctivaler und cutaner Infektion verwandte, nämlich für Mäuse bei parenteraler Verimpfung hochvirulente Septicämieerreger.

Die nachfolgenden Untersuchungen sind mit Mäusetyphusbacillen (Stamm *Ellinger*), Streptokokken (Stamm *Aronson*) und Pneumokokken (Stamm *Wachholz*) angestellt worden.

I. Inhalationsversuche mit Mäusetyphusbacillen.

Daß mit Paratyphus B-Bacillen sowohl Kaninchen wie Mäuse von den Lungen aus infiziert werden können, ist bekannt. Es liegen allerdings hierüber nur sehr wenige Untersuchungen vor. Die von *Besredka* und *Pfenninger* angestellten Experimente beziehen sich auf intratracheale Injektion. Die Autoren fanden die kleinste von den Lungen aus noch wirksame Dosis größer als die bei intravenöser Injektion wirksame.

Trillat und *Kaneko* setzten Mäuse verschieden lange Zeit fein verstäubter Mäusetyphusbouillonkultur aus. Das Ergebnis ihrer Versuche war die Feststellung einer außerordentlich hohen Empfänglichkeit der Maus für die Mäusetyphusinfektion von den Lungen aus. Die kleinste per inhalationem wirksame Dosis soll nach den Autoren sogar noch unter der bei parenteraler Verimpfung wirksamen liegen, eine Annahme, die recht unwahrscheinlich ist und sich wohl daraus erklärt, daß eine *theoretische* Berechnung der von den Lungen aus wirksamen Minimaldosis, wie sie die Autoren vorgenommen haben, immer unsichere Resultate geben muß.

In der nebenstehenden Tabelle I sind unsere eigenen Versuche mitgeteilt.

Zu der Tab. I ist noch folgendes zu bemerken. Die Virulenz der in den Versuchen I—IV benutzten Mäusetyphusbacillenkultur ist nicht in jedem einzelnen Versuch bestimmt worden. Solche Bestimmungen sind aber 2 mal bei anderen Gelegenheiten vorgenommen worden. Die erste, ungefähr zu der Zeit des Versuches I hatte als kleinste tödliche Dosis bei subcutaner Verimpfung ein Zehnmillionstel Öse und als Wachstumsgrenze der geprüften Kultur ein Zehnmilliardstel Öse, also die tausendfach stärkere Verdünnung ergeben, die zweite Virulenzprüfung etwa zu der Zeit der Versuche II—IV angestellt, ergab eine *maximale* Virulenz der Kultur, d. h. kleinste tödliche Dosis und Wachstumsgrenze fielen zusammen.

Die Abimpfung von *Herzblut* auf Agarplatte ergab einmal (Versuch I, M. 1) 3 Kolonien, in allen anderen Versuchen war das Resultat negativ. Der eine positive Befund ist aber wie die später bei Strepto- und Pneumokokken erhobenen positiven Befunde mit Verimpfung von Herzblut insofern nicht beweiskräftig, als die Tötung der Mäuse in unseren Versuchen durch *Strangulation* erfolgte. Spätere von *B. Lange* und *Nowosselsky* angestellte zahlreiche Versuche, in denen die Tötung der Tiere mit *Chloroform* geschah, fielen fast durchweg negativ aus. Es besteht also eine gewisse Wahrscheinlichkeit dafür, daß die positiven Ergebnisse der ersten Versuche durch feinste, während der Erstickung zustande gekommene Gewebszerreißungen der Lungen bedingt sind, wir möchten ihnen daher keinen besonderen Wert beimessen.

Sehr klar geht aus den Versuchen hervor, daß noch kleinste Mengen von Mäusetyphusbacillen maximal virulenter Kultur genügen, von den Lungen aus eine tödliche Allgemeininfektion herbeizuführen. Besonders der Versuch Nr. II läßt wohl kaum eine andere Deutung zu. In diesem Versuch sind nachweislich nur einzelne wenige Keime in die Lungen eingeatmet worden ($^1/_5$ der Lungenaufschwemmung hatte erst nach 48 Stunden in Serumbouillon ein positives Ergebnis), und trotzdem sind die beiden nicht sofort getöteten Tiere spontan an Mäusetyphus ge-

Tabelle I.
Inhalationsversuche an Mäusen mit Mäusetyphusbacillen.

Nr. des Versuchs	Wie oft erfolgte die Versprühung	Versprühte Keimaufschwemmung	Nr. der Mäuse welche inhalierten	Wann getötet: × verendet: †	Mäusetyphusbacillen in den Lungen der sof. getöteten Tiere Aussaat aus 5 ccm Lungenaufschwemmung: 0,2 ccm auf Agar	1 ccm in Bouillon	In die Lungen inhalierte Keimmenge	Bemerkungen
Ia	2 mal	20 ccm NaCl-Lösung p. 1 Schrägagarkultur	1	× sofort	20 Kolon.	—	500	.
			2	—	—	—	.	Überlebt
			3	—	—	—	.	Überlebt
Ib	10 mal	Desgl.	4	$†_4$	—	—	ca. 2500	*Tod an Mäusetyphussepsis.* Lung. o. V.
			5	$†_4$	—	—	.	*Desgl.* In den Lungen zahlreiche pneumonische Herde
II	10 mal	500 ccm NaCl-Lösung p. 1 Schrägagarkultur	1	× sofort	0 Kolon.	Nach 48 Std. +	Einzelne wenige	.
			2	× sofort	0 Kolon.	Desgl.	(Einzelne wenige)	.
			3	$†_9$	—	—	.	*Tod an Mäusetyphussepsis.* In den Lungen einzelne dunkelrote Herde
			4	$†_{16}$	—	—	.	*Desgl.* Lungen o. V.
III	10 mal	Wie II	1	× sofort	0 Kolon.	Nach 48 Std. +	Einzelne wenige	.
			2	× sofort	3 Kolon.	+	75	.
			3	$†_{12}$	—	—	.	*Tod an Mäusetyphussepsis.* In der r. Lunge linsengroßer dunkelroter Herd
			4	$†_{12}$	—	—	.	*Desgl.* Lungen o. V.
IV	10 mal	Wie II	1	× sofort	0 Kolon.	Nach 48 Std. +	Einzelne wenige	.
			2	× sofort	0 Kolon.	Desgl.	(Einzelne wenige)	.
			3	$†_{12}$	—	—	.	*Tod an Mäusetyphussepsis.* In d. r. Lunge ein linsengroßer dunkelroter Herd
			4	.	—	—	.	Überlebt

$†_4$ = Tod nach 4 Tagen.

storben. Ähnlich liegen die Dinge offenbar im Versuch III und IV. Das Überleben der Maus 4 im letzten Versuch mag darauf zurückzuführen sein, daß dieses Tier überhaupt keine Keime in die Lungen eingeatmet hat. Wahrscheinlicher ist uns die Erklärung, daß in diesem Fall ein Tier kleinsten Mengen in die Lungen eindringenden Mäusetyphusbacillen erfolgreich widerstand. Die verhältnismäßig schlechte Wirkung der Inhalation im Versuch I a kann wohl nur aus der nicht maximalen Virulenz der benutzten Kultur erklärt werden, eine Annahme, die in der etwa zu gleicher Zeit vorgenommenen Virulenzprüfung mittels subcutaner Infektion (s. oben) eine Stütze findet.

Die Tiere starben infolge der Inhalation an allgemeiner Sepsis. Lokale Erscheinungen in den Lungen in Form einzelner oder mehrerer atelektatischer bzw. pneumonischer Herde wurden nur in etwa der Hälfte der Fälle angetroffen. Auch *Wherry* und *Butterfield* beobachteten Pneumonien bei Mäusen, welche unmittelbar nach einer Inhalation von Pneumokokken einer endogenen Infektion mit Gaertner-Bacillen erlagen. Es scheint sich hier um lokale Toxinwirkungen der in die Lungen — sei es aerogen, sei es hämatogen — hineingelangenden Bakterien zu handeln.

Es ist nun sehr beachtenswert, daß der Tod der mit kleinsten Mengen von den Lungen aus infizierten Mäuse, abgesehen von M. 4 u. 5, Vers. I b, erst nach 9—16 Tagen erfolgt, also später als in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle der subcutan mit kleinsten Bacillenmengen infizierten Tiere. Nach früheren Untersuchungen von *B. Lange* beträgt die Krankheitsdauer subcutan und intraperitoneal mit der kleinsten noch wirksamen Menge höchstvirulenter Mäusetyphuskultur geimpfter Mäuse 4—8 Tage. Wir haben also bei der Inhalationsinfektion offenbar ähnliche Bedingungen vor uns, wie sie für die natürliche Infektion auf anderen Wegen z. B. die orale gelten, und glauben als Ursache für die Verzögerung des Todes bei der Inhalationsinfektion ebenfalls eine vorübergehende Virulenzabschwächung der Bakterien annehmen zu sollen, welche dadurch zustande kommt, daß die Keime eine gewisse Zeit, nämlich während ihres Durchtretens durch die Alveolarepithelwand und die Lymphwege, den natürlichen Schutzkräften des Körpers in besonders hohem Maße ausgesetzt sind.

Wenn die Inhalationsdosis höher steigt (z. B. 5 × 500 Bacillen im Versuch I b), so scheint die Krankheit ebenso schnell verlaufen zu können wie diejenige nach parenteraler Impfung. Beide Mäuse dieses Versuchs starben schon nach 4 Tagen!

II. Inhalationsversuche mit Streptokokken.

Von einigen älteren Versuchen interessieren besonders die von *Silfvast* an Kaninchen angestellten Inhalationsexperimente. Kaninchen zeigten sich sowohl der Inhalation wie der intratrachealen Injektion

großer Mengen von Streptokokkenreinkultur gegenüber sehr widerstandsfähig. Dagegen wurden mehrfach positive Resultate erzielt, wenn die Tiere zuvor Staub einatmen mußten oder einer Abkühlung ausgesetzt wurden, und zwar erfolgte dann der Tod an Streptokokkensepsis. *Silfvast* hat nun den Verlauf der Infektion im besonderen noch durch *histologische* Untersuchung der Lungen seiner infizierten Tiere verfolgt. Er konnte feststellen, daß die inhalierten Keime, und zwar hauptsächlich bei den Tieren, die die Infektion gut vertrugen, vom 2. Tage an eine Degeneration erleiden, die von Tag zu Tag zunimmt. Der mikroskopische Nachweis der Streptokokken im Gewebe gelang bis zum 12. Tage nach der Infektion. Zu dieser Zeit waren die Keime kulturell aber schon nicht mehr nachweisbar. Der Transport der Streptokokken von den Lymphgefäßen der Lungen aus zu den Bronchialdrüsen konnte schon 15 Stunden nach einer intratrachealen Injektion nachgewiesen werden.

In neuerer Zeit sind von *Stillman* mit Inhalation von Streptokokken an Mäusen Versuche angestellt worden. In 70% seiner gesamten Versuche trat infolge der Inhalation, und zwar 2—12 Tage nach derselben der Tod an Streptokokkensepsis ein, in einem Versuch erkrankten sogar *sämtliche* 6 der Inhalation ausgesetzten und nicht frühzeitig getöteten Tiere. Der Nachweis der Streptokokken in den Lungen der Tiere durch Kultur gelang noch regelmäßig bis zu 12 Stunden post inhalationem, in einem Fall sogar nach 24 Stunden, von dieser Zeit an nicht mehr.

In der nachfolgenden Tab. II sind unsere eigenen Versuche zusammengestellt.

Zu den Versuchen der Tab. II ist folgendes zu bemerken: In diesen Versuchen wurde 2 mal (Versuch III u. IV) mit der zur Verstäubung verwandten Kultur gleichzeitig eine Virulenzprüfung mit subcutaner Verimpfung vorgenommen. Gerade diese beiden Versuche sind nun insofern sehr wichtig, als sie einwandfrei dartun, daß von den Inhalationstieren ein Teil überlebt, obwohl die Mäuse nachgewiesenermaßen eine Anzahl von Keimen in die Lunge eingeatmet haben, welche bei parenteraler Verimpfung sicher tödlich wirkt. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Koloniezahlen auf der Blutplatte nach unseren Erfahrungen Mindestzahlen sind, eine Bestimmung der Keimmenge in Serumbouillon mittels Verdünnungsverfahren hätte sicher höhere Werte ergeben.

Wenn sehr reichlich Streptokokken inhaliert werden, scheint nach der Inhalation regelmäßig eine tödliche Sepsis einzutreten. Niemals fanden sich lokale Erscheinungen in den Lungen bei den spontan verendeten Tieren, vielmehr nur solche einer allgemeinen Sepsis.

Das Herzblut der sofort getöteten Tiere erwies sich in 2 von 7 Fällen als streptokokkenhaltig. Es gilt aber von diesen Befunden das oben Gesagte.

Tabelle II.
Inhalationsversuche an Mäusen mit Streptokokken.

Nr. des Versuchs	Wie oft erfolgte die Versprühung	Versprühte Kultur	Nr. der Mäuse, welche inhalierten	Wann getötet: × verendet: †	Streptokokken in den Lungen der sofort getöteten Tiere. Aussaat aus 5 ccm Lungenaufschwemmung		In die Lungen inhalierte Keimmenge	Bemerkungen
					0,2 ccm auf Blutagar	1 ccm in Serumbouillon		
I	5 mal	Serumbouillonkultur 1:20 verd.	1	× sofort	++	+	über 100 (1–2)	Sämtliche Streptokokken gut hämol. (1–2)
			2	× sofort	4 Kolon.	+		
			3	†$_{37}$	·	·	·	Tod an Streptokokkensepsis? Milzschwellung. Kultur aus Herzblut und Lungen durch Heubacillen verunreinigt, enthält keine Streptokokken
			4	—	·	·	·	Überlebt
II	3 mal	Wie I	1	× sofort	+++	+	über 500 (1–2)	Sämtliche Streptokokken gut hämol. (1–2)
			2	× sofort	+++	+		
			3	†$_{15}$	·	·	·	*Tod an Streptokokkensepsis.* Sämtliche Kolonien gut hämol. (3–4)
			4	†$_{17}$	·	·	·	
III	2 mal	Wie I. Virulenz der Kultur maximal	1	× sofort	2 Kolon.	+	50	Kolonien aus Lungen auf Blutplatte teilweise *grün!* (1–2)
			2	× sofort	1 Kolon.	+	25	
			3	†$_{48}$	·	·	·	Milzschwellung. Kultur aus Blut und Organen steril
			4	—	·	·	·	Überlebt
IV	10 mal	Serumb.-Kultur unverd. Virulenz: $^{1}/_{100\,000\,000}$ ccm tötete Maus sc. nach 3 Tagen, $^{1}/_{1\,000\,000\,000}$ ccm ohne Wirkung. Wachstumsgrenze $^{1}/_{1\,000\,000\,000}$ ccm	1	× sofort	40 Kolon.	+	1000	Kolonien aus Lungen auf Blutplatte teilweise *grün!*
			2	†$_{4}$	·	·	·	*Tod an Streptokokkensepsis.* Sämtliche Kolonien gut hämol.
			3	—	·	·	·	Überleben. (3–4)
			4	—	·	·	·	

Der Verlauf der Erkrankung war in einem Fall ein ziemlich akuter (M. 2 im Vers. IV). Hier starb die infizierte Maus schon nach 4 Tagen, verhielt sich also ähnlich wie eine mit kleinsten Mengen subcutan oder intraperitoneal geimpfte Maus. Offenbar ist in diesem Fall der Verlauf der Krankheit deswegen ein so schneller, weil höchstvirulente Keime in großer Menge in die Lungen eingedrungen sind und damit zusammenhängend ein frühzeitiger Einbruch der Keime in die Blutbahn stattgefunden hat. In den 2 anderen Fällen gelungener Infektion erfolgte der Tod erst nach 15—17 Tagen, war also verglichen mit dem Tode nach subcutaner Verimpfung der Keime deutlich hinausgeschoben (in betreff der parenteralen Infektion von Mäusen mit Streptokokken vgl. die Arbeit von *B. Lange*, Zeitschr. f. Hygiene 102, 224. 1924). In 2 anderen Fällen starben die Tiere nach 37 und 48 Tagen, allerdings mit negativem bakteriologischen Befund. Die Milzschwellung deutete aber auf stattgehabte Erkrankung hin. Wir wissen aus früheren Beobachtungen von *Killian* und *B. Lange*, wie schwer zuweilen der kulturelle Nachweis einzelner weniger Keime im Tierkörper gelingt. Bei M. 4 des Versuches Nr. I kann außerdem der negative Ausfall durch die Verunreinigung der Kulturen mit Heubacillen bedingt sein. Wir werden also wohl auch für die beiden letztgenannten Fälle eine Streptokokkeninfektion annehmen dürfen. Es würde sich dann um chronisch verlaufende Erkrankungsformen handeln.

Die Tatsache des relativ gutartigen Verlaufs der Inhalationsinfektion verglichen mit der parenteralen Infektion kann wohl wie die von *Altmann* und *B. Lange* beobachtete chronische Erkrankung der Mäuse nach *oraler* Infektion nur aus einer *Virulenzabschwächung* der Keime bei ihrem Durchtritt durch die Schleimhaut befriedigend erklärt werden. Daß die in die Lungen eindringenden Keime auch *nach anderer Richtung hin* verändert werden, darauf deutet die zweimal beobachtete teilweise Vergrünung der Streptokokken in den Blutplattenkulturen hin. Eine Virulenzprüfung mit Subkulturen dieser vergrünten Streptokokken in Serumbouillon ergab die Virulenz der Ausgangskultur, es hat sich in diesen Fällen also eine dauernde Virulenzabschwächung der Streptokokken nicht nachweisen lassen.

III. Inhalationsversuche mit Pneumokokken.

Mehrfach ist versucht worden, Tiere durch Injektion von Pneumokokkenkultur in die Trachea oder durch Inhalation verstäubter Pneumokokken zu infizieren, überwiegend mit negativem Erfolg. So gelang es z. B. *Dürck* in der Regel nicht, bei Einleitung fein verstäubter Pneumokokkenkultur in die Trachea von Kaninchen eine Erkrankung zu erzielen. Er hatte erst positive Ergebnisse, wenn er auf die Lungen gleichzeitig mit der Inhalation oder kurz vorher eine Schädigung

(Staubeinatmung, Erkältung) einwirken ließ. Es genügte aber nach diesem Autor auch diese Schädigung allein, um eine Pneumonie bei den Versuchstieren hervorzurufen. Von *Selter* und *Schlipp* konnten die Ergebnisse *Dürcks* nur zum Teil bestätigt werden. Auch diese Autoren konnten nur in einigen wenigen Fällen durch Inhalation von Pneumokokken Kaninchen infizieren. In Fällen gelungener Infektion starben die Tiere mehrfach an Pneumokokkensepsis ohne bevorzugte Beteiligung der Lungen.

Völlig negativ fielen die Inhalationsexperimente von *Wherry* und *Butterfield* an Mäusen aus. 29 Mäuse, welche hochvirulente Pneumokokken des Typus 1 inhalierten, wurden sämtlich nicht infiziert. 18 Stunden nach der Inhalation waren die Pneumokokken in den Lungen der Tiere kulturell nicht mehr nachzuweisen. Auch die verschiedensten Schädigungen der Tiere (z. B. durch Gärtner-Bacillentoxin, starke Abkühlung des Körpers usw.) hatten auf den Infektionserfolg keinen Einfluß. *Stillman* erhielt mit Pneumokokkeninhalation einzelne tödliche Infektionen, aber nur 4 Mäuse von 191 erkrankten. Eine systematische Untersuchung des Autors betreffend den kulturellen Nachweis der in die Lungen inhalierten Pneumokokken zu verschiedenen Zeiten nach der Inhalation ergab positive Resultate nur bis zu 3 Stunden post inhal., nach 4 Stunden waren Pneumokokken kulturell nicht mehr nachzuweisen.

Es sei in diesem Zusammenhange noch bemerkt, daß nach *Blake* und *Cecil* es gelingt, bei Affen durch intratracheale Injektion selbst verdünnter Pneumokokkenkulturen eine typische Pneumonie zu erzeugen.

In der nachfolgenden Tabelle III sind unsere eigenen Versuche mit Pneumokokken wiedergegeben.

Die Einatmung virulenter Pneumokokken in die Lungen verlief in den Versuchen durchweg negativ, auch wenn ziemlich große Mengen inhaliert wurden. Besonders wichtig ist der Versuch V, in dem durch gleichzeitige Prüfung der Virulenz bei subcutaner Verimpfung festgestellt werden konnte, daß die versprühte Kultur auf parenteralem Wege maximal virulent war. In diesem Versuch konnten 100 Keime höchster Virulenz eine Infektion der Mäuse nicht herbeiführen.

Es sei hier bemerkt, daß *B. Lange* und *Nowosselsky* in später mitzuteilenden Versuchen doch vereinzelte positive Ergebnisse bei Inhalation von Pneumokokken an Mäusen erzielt haben.

Die in einzelnen Versuchen (z. B. Ib u. IV) beobachteten nicht geringen Unterschiede der in den Lungen sofort nach der Inhalation bei Tieren desselben Versuchs festgestellten Keimmenge erklären sich, wie vor allem auch aus später mitzuteilenden Versuchen deutlich hervorgeht, aus dem verschiedenen Grad der sich geltend machenden Abwehrkräfte der einzelnen Tiere. Sind diese Kräfte stark genug, so erfolgt die Ab-

Tabelle III.

Inhalationsversuche an Mäusen mit Pneumokokken.

Nr. des Versuchs	Wie oft erfolgte die Versprühung	Versprühte Kultur	Nr. der Mäuse, welche inhalierten	Wann getötet: × verendet: †	Pneumokokken in den Lungen der sofort getöteten Tiere Aussaat aus 5 ccm Lungenaufschwemmung: 0,2 ccm auf Blutagar	Pneumokokken ...: 1 ccm in Serumbouillon	In die Lungen inhalierte Keimmenge	Bemerkungen
I a	2 mal	Serumbouillonkultur 1:20 verd.	1	× sofort	++	+	50 und mehr	.
			2	× sofort	2 Kolon.	+		.
			3 u. 4	—	.	.	.	Überleben beide
I b	5 mal	Wie I a	1	× sofort	0	0	nicht genau ermittelt	.
			2	× sofort	++	+		.
			3	$†_{24}$	.	.	.	Kultur negativ
			4	—	.	.	.	Überlebt
II	3 mal	Wie I a	1	× sofort	+	+	nicht genau ermittelt	.
			2	× sofort	+	+		.
			3 u. 4	—	.	.	.	Überleben beide
III	2 mal	Wie I a. Dos. min. let. = 1:1000000 ccm sc. Wachstumsgrenze 1:1000000000	1	× sofort	10 Kolon.	+	250—300	.
			2	× sofort	12 Kolon.	+		.
			3 u. 4	—	.	.	.	Überleben beide
IV	50 mal	Serumbouillonkultur 2:3 verd.	1	× sofort	1 Kolon.	+	zwischen 25 und 250	.
			2	× sofort	10 Kolon.	+		.
			3 u. 4	—	.	.	.	Überleben beide
V	20 mal	Serumbouillonkultur unverd. Dos. min. let. = 1:100000000 ccm sc. Wachstumsgrenze 1:100000000	1	× sofort	5 Kolon.	+	zwischen 100 und 125	.
			2	× sofort	4 Kolon.	+		.
			3 u. 4	—	.	.	.	Überleben beide

tötung der eindringenden Pneumokokken offenbar mit äußerster Schnelligkeit, und wir bekommen in solchen Fällen dann sogar ein ganz negatives Kulturergebnis, trotzdem die Tötung der Tiere und die kulturelle Verarbeitung der Lungen *unmittelbar nach stattgehabter Inhalation* erfolgt ist.

Das Herzblut erwies sich sofort nach dem Versuch 4 mal als pneumokokkenhaltig unter 8 Fällen. Die Befunde sind aus dem schon erwähnten Grunde nicht einwandfrei.

Eine Veränderung des kulturellen Verhaltens bei den aus den Lungen der sofort getöteten Mäuse gezüchteten Pneumokokken konnte in keinem Falle nachgewiesen werden. Virulenzprüfungen mit solchen Kulturen wurden nicht angestellt.

Es sei noch zum Schluß eines Versuchs Erwähnung getan, der die Prüfung einiger überlebender Tiere der Inhalationsexperimente auf Immunität zum Gegenstand hatte. $2^1/_2$ Monate nach der Inhalation wurden sämtliche überlebende Tiere aus den Streptokokkenversuchen und zwei überlebende aus den Pneumokokkenversuchen subcutan mit $^1/_{1000000}$ ccm hochvirulenter Strepto- bzw. Pneumokokkenkultur geimpft. Alle Tiere starben gleich den Kontrollen 2 Tage nach der Infektion an Sepsis. Eine Immunität war also selbst dieser geringen Dosis gegenüber nicht nachweisbar. Da die Nachprüfung der Tiere sehr spät erfolgte, dürfen aus diesem Versuch allein keine Schlüsse auf den Immunitätszustand einer Inhalation ausgesetzter Mäuse im allgemeinen gezogen werden. In späteren derartigen Versuchen mit Pneumokokken von *B. Lange* konnte unter gewissen Bedingungen eine *Immunität der der Inhalation ausgesetzten Mäuse subcutaner Infektion gegenüber* nachgewiesen werden.

Zusammenfassung.

Da die Inhalationsversuche zur Zeit noch nicht abgeschlossen sind, wollen wir uns hier auf eine kurze Zusammenfassung der Ergebnisse beschränken.

Die Inhalationsinfektion mit *Mäusetyphusbacillen* ist uns noch mit kleinsten Bacillenmengen beinahe regelmäßig gelungen, die mit *Streptokokken* dagegen nur mit mittleren Keimmengen in einem Teil der Fälle, mit *Pneumokokken* niemals.

Der *Verlauf der Krankheit* bei den infizierten Tieren entspricht im allgemeinen demjenigen nach oraler, cutaner und conjunctivaler Infektion und ist *in dem besonderen Mechanismus der natürlichen Infektion* begründet. Die Keime unterliegen beim Eindringen in den Körper auf den natürlichen Wegen der Wirkung der natürlichen Schutzkräfte, hauptsächlich wohl der Schleimhäute selbst und der lymphatischen Organe. Hierdurch ist nicht nur eine Verzögerung der septischen

Erkrankung, sondern auch das völlige Obsiegen einzelner Tiere über die Infektion hinreichend erklärt.

Der Erfolg der Infektion bei Inhalation entsprach, soweit sich hierüber schon jetzt ein Urteil gewinnen läßt, einerseits durchaus der bei parenteraler Infektion ermittelten *Virulenz* und der inhalierten *Keimmenge* der jeweils verwandten Kulturen, andererseits der *Resistenz* der einzelnen Tiere, die zum Teil nicht unbeträchtliche Schwankungen erkennen ließ.

Literaturverzeichnis.

Arnold, Untersuchungen über Staubinhalation und Staubmetastase. Leipzig 1885. — *Besredka*, Ann. de l'inst. Pasteur **34**, 361. 1920. — *Blake* und *Cecil*, Journ. of exp. med. **31** u. **32**, Studies on exper. Pneumonia (10. Arbeit). — *Buchner*, Arch. f. Hyg. **8**, 145. 1888. — *Dürck*, Arch. f. klin. Med. **58**, 368. 1897. — *Hildebrandt*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **2**, 411. 1888. — *Nenninger*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **38**, 94. 1901. — *Paul*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **40**, 468. 1902. — *Pfenninger*, Ann. de l'inst. Pasteur **35**, 237. 1921. — *Selter*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **54**, 347. 1906. — *Silfvast*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **25**, 120. 1899. — *Stillman*, Journ. of exp. med. **38**, Nr. 2, S. 117. 1923. — *Trillat* und *Kaneko*, Cpt. rend. hebdom. de l'acad. des sciences **173**, Nr. 1, S. 109. 1921. — *Wherry* und *Butterfield*, Journ. of infect. dis. **27**, Nr. 4, S. 315. 1920.

(Aus der staatlichen Medizinaluntersuchungs- und Impfanstalt in Hannover.)

Über Keimfreiheit und Virulenz der Schutzpockenlymphe.

Von
Prof. Dr. **Fritz Kirstein,**
Direktor der Anstalt.

Von den neueren in Betracht kommenden Verfahren zur Keimfreimachung der Lymphe habe ich das *Chinosol-*, das *Trypaflavin-*, das *Rivanol-* und das *Phenolverfahren* geprüft.

In schon mehrere Jahre zurückliegenden Versuchen mit *Chinosol* (Verfahren von *Seiffert* und *Hüne*[1]) kam ich zu ähnlichen Ergebnissen wie *Groth* und *Arnold*[2]). Es läßt sich wohl eine Keimverminderung, aber selten eine Keimfreiheit der Lymphe mit einem Chinosolgehalt 1 : 1000 erzielen. Dabei nimmt die Virulenz der Lymphe oft schon sehr rasch ab; nach meinen Beobachtungen schon nach zirka 14 Tagen.

Illert[3]) benutzte zur Keimabtötung *Trypaflavin*. Wenn auch die verschiedenen Trypaflavinpräparate in der Lymphe eine keimvermindernde Wirkung entfalten, so bewirken sie auf der anderen Seite eine zu starke Herabsetzung der vaccinalen Virulenz der Lymphe [*Groth* und *Arnold*[2]), *Gildemeister*[4]), *Gins*[5])].

Für stärkere Verdünnungen der Trypaflavinpräparate (1 : 3000 bis 1 : 5000) in 75%igen Glycerinwasser hatte ich schon vor *Illert* Versuche angestellt und dabei ein Zurückbleiben der keimtötenden Wirkung hinter derjenigen des Eucupinotoxins festgestellt. Da aber ein Zusatz von Trypaflavin selbst in diesen starken Verdünnungen der Lymphe noch eine intensiv gelbe, den Laien an Eiter erinnernde Farbe verleiht, hielt ich schon aus diesem Grunde eine so behandelte Lymphe für die Impfpraxis für ungeeignet und stellte daher Virulenzprüfungen erst gar nicht an.

Aus denselben Gründen kam ich auch zu einem ablehnenden Ergebnis hinsichtlich des Rivanols, das bekanntlich ebenso wie das Trypaflavin zu den Acridinfarbstoffen gehört.

Was die Phenolbehandlung des Impfstoffs nach *Gins*[6]) anbelangt, so liefert nach meinen Versuchen das Verfahren in bakteriologischer Hinsicht keine befriedigenden Ergebnisse. Das Ziel einer keimfreien Lymphe wird für gewöhnlich nicht erreicht. Dies ist auch von vornherein deshalb nicht anzunehmen, weil nach der Vorschrift von *Gins* der

unzerkleinerte Rohstoff mit Carbollösung behandelt wird. Es ist klar, daß auf diese Weise nur die oberflächlichen Gewebsschichten der Desinfektionswirkung unterliegen, während die tiefer liegenden Keime nicht betroffen werden und bei der nachträglichen, ohne Carbollösung erfolgenden Verreibung frei gemacht werden. Auf diesen Nachteil haben auch schon *Groth* und *Arnold*[2]) hingewiesen. Ich habe daher versucht, das Verfahren dergestalt zu modifizieren, daß ich vor dem Schütteln eine grobe Verreibung mit Carbollösung vornahm und im übrigen wie *Gins* verfuhr. Der Keimgehalt ließ sich zwar dadurch etwas mehr herabdrücken, aber trotzdem blieb der bakteriologische Effekt hinter dem mit meinem Verfahren erzielbaren weit zurück, ganz abgesehen davon, daß bei dieser Modifikation noch mehr Rohstoff verlorengeht. Hinsichtlich der Erhaltung der Virulenz der nach *Gins* bereiteten Carbollymphe stehen mir noch keine ausreichenden Erfahrungen zur Verfügung. Selbst wenn die Virulenzerhaltung bei dem *Gins*schen Verfahren dem meinigen nicht nachstünde, was aber nach den Ergebnissen von *Groth* und *Arnold*[2]) nicht der Fall ist, so wäre dasselbe aber deshalb mit dem meinigen nicht konkurrenzfähig, weil es hinsichtlich der Bakterienverminderung weit hinter dem Eucupinverfahren zurückbleibt, umständlicher ist und mit einem immerhin nennenswerten Rohstoffverlust arbeitet.

Was die Herstellung der von mir[7,8]) empfohlenen *Eucupinotoxin-Glycerinlymphe* (EG-Lymphe) betrifft, so gehe ich von einer groben Verreibung des Rohstoffs mit 75 proz. Glycerinwasser im Verhältnis von 1 : 1, der pastenförmigen „Grundlymphe“, aus, welche schon monatelang im Gefrierschrank aufbewahrt sein kann. Es ist allerdings großer Wert auf die Innehaltung einer möglichst tiefen Temperatur von — 5 bis — 10° C zu legen.

Zur Bereitung der versandfertigen EG-Lymphe wird die „Grundlymphe“ je nach der mit Glycerinwasser vorzunehmenden Verdünnung (auf 1 Teil Rohstoff meist 5 Teile 80 proz. Glycerinwasser) zunächst mit der zuvor berechneten Menge Glycerinwasser im Mörser oder womöglich in einer Lymphmühle fein verrieben. Nach dem Durchschicken der Lymphe durch ein sehr feines Drahtsieb wird sie mit einer 1 pro m. Lösung von Eucupinotoxinum hydrochloricum (in 80 proz. Glycerinwasser) in einer solchen Menge versetzt, daß einerseits eine Verdünnung von Rohstoff: Glycerinwasser = 1: 5, anderseits eine Eucupintoxinverdünnung im Endverhältnis von 1: 3000 resultiert. In letzterem Falle ist die Berechnung äußerst einfach: auf 1 Teil „Grundlymphe“ (enthaltend $^1/_2$ Teil Rohstoff) kommen je gleiche Teile gewöhnliches Glycerinwasser und Eucupinotoxin-Glycerinwasser (1: 1000). Die Eucupinotoxinlösung muß jedesmal zuvor *frisch* bereitet werden; in Substanz bleibt das Eucupinotoxin jedoch wenigstens 1 Jahr

haltbar. Die Lymphe wird alsdann 5 Tage lang dauernd bei einer Temperatur von 19—20° C gegen Licht geschützt aufbewahrt. Während dieser Zeit soll die Lymphe mehrmals täglich, womöglich im Schüttelapparat, geschüttelt werden. Nach Ablauf der 5 Tage kommt die EG-Lymphe in den Eisschrank. Nach 8 Tagen, d. h. eine Woche nach der Herstellung der Verdünnung erfolgt die Prüfung auf Sterilität. Erforderlichenfalls werden diese Prüfungen nach 10 und 14 Tagen, eventuell nach 3 und 4 Wochen wiederholt. Sobald Sterilität festgestellt ist, wird in der mit Eucupinotoxin versetzten Lymphe das letztere durch Zusatz von etwas Sodalösung — bis zur eben eintretenden alkalischen Reaktion — wieder nach Möglichkeit ausgefüllt. Alsdann kommt die fertige Lymphe in den möglichst tief gekühlten Gefrierschrank. Sie soll spätestens innerhalb eines Zeitraumes von 6 Wochen nach dem Zusatze des Eucupinotoxins zum Versand gelangen, und zwar mit einer Verwendungsfrist von 4 Wochen vom Tage des Versandes an gerechnet.

Ich brauche kaum zu betonen, daß trotz der bedeutenden keimtötenden Wirkung des Eucupinotoxins nach wie vor großer Wert auf eine strenge Asepsis beim Impfen und Abimpfen der Kälber und auf ihre Reinhaltung während der Pustelbildung zu legen ist.

Was leistet das Eucupinverfahren hinsichtlich der *Keimabtötung* in der Lymphe?

Krumbach[9]) hat in zahlreichen Versuchsreihen durch Eucupinzusatz im Verhältnis 1 : 5000 zur Glycerinlymphe regelmäßig in 7 Tagen Abtötung der gewöhnlich vorkommenden Begleitbakterien und der in Lymphe gegebenenfalls vorkommenden pathogenen Keime erreicht, mit Ausnahme der sporogenen Keime, geprüft an Milzbrand- und Tetanussporen. Bei einer Eucupin-Konzentration 1 : 500 will er sogar die Abtötung von Milzbrandsporen in der Glycerinlymphe in spätestens 6, von Tetanussporen in 8 Tagen beobachtet haben. Ich möchte gleich hier bemerken, daß ich die letztere Angabe nicht bestätigen konnte. Es werden nämlich sowohl Milzbrand- wie Tetanussporen unter diesen Bedingungen noch nicht in 3 Monaten vernichtet. Ich habe allerdings mit Anreicherung der Keime in Bouillonkultur gearbeitet. *Groth* und *Arnold*[2]) berichten: „Als Zusatz zur Glycerinlymphe, also im Zusammenwirken mit diesem ist das Eucupinverfahren selbst in Verdünnungen 1 : 6000 dem Glycerin allein noch überlegen, wobei wir in Übereinstimmung mit *Kirstein* die Verdünnung 1 : 5000 (von mir wird jetzt 1 : 3000 benutzt) als ausreichend erkannten, um nach 8 Tagen fast völlige Keimfreiheit zu erzielen.“

Gildemeister[4]) kam auf Grund der Nachprüfung des Eucupinverfahrens im Reichsgesundheitsamt zu dem Ergebnis, daß die Eucupinotoxin-Glycerinlymphe nach 8 Tagen häufig, nach 2—3wöchiger

Lagerung fast regelmäßig keimfrei ist, falls das Ausgangsmaterial keine Sporen enthält. Die Versuche wurden mit einer Eucupinotoxin-Konzentration 1: 5000 vorgenommen. Auch von *Gins*[5]) wird zugegeben, daß die abtötende Wirkung des Eucupins auf die Bakterien im allgemeinen durchaus befriedigend ist. Vollständige bakteriologische Sterilität wurde von ihm einmal schon bei der ersten Untersuchung (wohl nach 8 Tagen), einmal nach 15, einmal nach 18 Tagen gefunden, bei *einem* Rohstoff allerdings erst nach 5 Wochen. Daß die anfängliche Sterilität später einer gewissen Zahl von Bakterien wieder Platz machte, habe ich jedoch nicht beobachtet.

Auf Grund einer mehrjährigen Erfahrung kann ich behaupten, daß sich mit dem oben geschilderten Eucupinverfahren häufig schon nach 8 Tagen, fast immer aber nach 2—3 Wochen Keimfreiheit der Lymphe erzielen läßt, mit Ausnahme der Bakteriensporen, die jedoch selten in der Lymphe beobachtet werden. Im wesentlichen werden auch meine diesbezüglichen Beobachtungen durch die Nachprüfungen der genannten Autoren bestätigt. Die Zuverlässigkeit der Methode in bakteriologischer Hinsicht geht soweit, daß die Eucupinotoxin-Glycerinlymphe nach Anstellung der Prüfung auf Tetanus- und Milzbrandsporen, welche nach 8—10 Tagen beendet ist, ohne weitere bakteriologische Untersuchung unbedenklich abgegeben werden kann. Die bakteriologische Prüfung der Lymphe ist daher kaum noch in dem seitherigen Umfange nötig. Wenn die Phenolbehandlung vielleicht auch von den angegebenen Verfahren am schnellsten arbeitet, so kann ich hierin allein keinen ausschlaggebenden Vorzug erblicken, da wir bei der Lymphebereitung ja für gewöhnlich genügend Zeit haben. Die Sicherheit, nicht die Schnelligkeit des Verfahrens ist maßgebend.

Man kann zweifellos auch nach dem Vorgang von *Levaditi* und *Nicolau*[10]) bzw. *Krumbach*[11]) durch cerebrale Impfung von Kaninchen und vielleicht auch von Kälbern einen keimfreien Pockenimpfstoff erzielen. Abgesehen aber von der Frage, ob diese Neurovaccine denselben Impferfolg auf der Menschenhaut besitzt wie gewöhnliche Lymphe, besteht meines Erachtens ein Hauptbedenken gegen die Verwendung dieser Neuro- oder Cerebrovaccine in dem Zustandekommen einer neurotropen Variation der Vaccine. Nach *Levaditi* und *Nicolau* ist das erzielte Virus nämlich virulenter für das Nervensystem wie für die Haut. Die Neurovaccine scheint sogar nach Passage durch die Kaninchenhaut die neurotrope Affinität nicht zu verlieren. Ebenso wie es neurotrope und nichtneurotrope Spirochätenstämme gibt, ist es nicht unwahrscheinlich, daß es gelingt, Vaccinestämme mit vorwiegend neurotroper Affinität heranzuzüchten. Es ist daher bei Verwendung einer cerebralen Vaccine beim Menschen eventuell das Auftreten von Fällen von Encephalitis zu befürchten.

Wie verhält es sich nun mit der *Virulenz* der Eucupinotoxin-Glycerinlymphe?

Nach *Krumbach*[9]) ist die mit Eucupinotoxin im Verhältnis 1:5000 keimfrei gewordene Lymphe wenigstens 3—4 Monate impfkräftig ohne merkliche Minderung der Virulenz. Der Beweis wurde im Versuch am Kaninchen und beim Menschen erbracht. Es ergab sogar ein Zusatz von Eucupinotoxin im Verhältnis 1:500 zur Lymphe nach $1^3/_4$ Monat im Tierversuch keine Schwächung der Virulenz. Nach *Groth* und *Arnold*[2]) ergab zwar die Prüfung der vaccinalen Virulenz einer Eucupinotoxin-Glycerinlymphe eine Herabsetzung derselben gegenüber der reinen Glycerinlymphe; sie war jedoch nicht so stark, daß die Verwertung des Impfstoffs — die Prüfung geschah nur an *einem* Impfstoff — zu Kinderimpfungen hätte beanstandet werden müssen. *Gildemeister*[4]), der die Auswertung der vaccinalen Virulenz der Eucupinotoxinlymphe ebenfalls am Kaninchen mittels intracutaner Impfung nach *Groth* vornahm, hatte sehr befriedigende Ergebnisse. Er stellte nämlich fest, daß eine 6 Wochen, 2 Monate und 3 Monate alte Eucupinotoxinlymphe die gleiche Virulenz aufwies wie entsprechend alte Glycerinlymphe, die aus demselben Rohstoff gewonnen war. Eine stärkere Abnahme der Virulenz infolge des Eucupinotoxinzusatzes konnte somit nicht beobachtet werden. Dagegen glaubt *Gins*[5]), daß auf Grund der Virulenzprüfung der Eucupinotoxinlymphe nach seiner Methode am Meerschweinchenauge, die EG-Lymphe ihre Virulenz in der Regel früher verliere als die Glycerinlymphe. Er hat die EG-Lymphe nach 8 Wochen mehrmals schon deutlich abgeschwächt gefunden und sieht sie daher als weniger virulent und haltbar als die Glycerinlymphe an.

Bei meinen eigenen Virulenzprüfungen kam ich zu den gleich günstigen Ergebnissen wie *Gildemeister*[4]). Drei Monate im Eisschrank aufbewahrte EG-Lymphe zeigte die gleich gute Virulenz im Tierversuch wie die Kontroll-Glycerinlymphe ohne Eucupinotoxinzusatz. Die Virulenzprüfungen nahm ich in der Regel nach der Methode von *Groth* am Kaninchen vor. Die Auswertung nach *Groth* ist meines Erachtens die beste, bis jetzt bekannte Methode der Prüfung der vaccinalen Virulenz. Sie liefert nach meinen Erfahrungen viel gleichmäßigere Resultate als das *Gins*sche Verfahren, anscheinend deshalb, weil das Meerschweinchen eine zu variable Empfänglichkeit gegenüber dem Vaccinevirus hat und die Technik des Verfahrens nicht so exakt ist wie die der *Groth*schen Methode. Da mir jedoch die Anforderungen *Groths* hinsichtlich des Virulenzgrades der Lymphe ziemlich hoch erscheinen, erachte ich die Aufstellung von Richtlinien für die Virulenzprüfung der Lymphe unter Führung des Reichsgesundheitsamtes für notwendig. Werden diese für alle Anstalten für maßgebend erklärt, so wird alsdann

in ganz Deutschland eine annähernd gleichmäßig virulente Lymphe verwendet, und es werden von da ab auch gleichmäßigere Impferfolge als jetzt erzielt werden.

Hinsichtlich der Feststellung der vaccinalen Virulenz der Eucupinotoxin-Glycerinlymphe sind aber schließlich die beim *Menschen* gemachten Erfahrungen entscheidend. Deshalb hielt es auch *Gildemeister*[4]) für angezeigt, daß die von mir angegebene Eucupinotoxin-Glycerinlymphe in der Praxis in großem Maßstabe auf ihre Brauchbarkeit im Vergleich zu der in der üblichen Weise hergestellten Glycerinlymphe geprüft wird. Leider liegen in dieser Hinsicht noch keine Mitteilungen der staatlichen Impfanstalten vor, so daß ich nur meine eigenen Erfahrungen bekanntgeben kann.

Die ausgezeichnete Wirksamkeit der EG-Lymphe in der Praxis dürfte aus den nachstehenden Zahlen hervorgehen, die ich dem amtlichen Material der Impfanstalt in Hannover entnehme. Sie betreffen die öffentlichen Impfungen in den Jahren 1921, 1922 und 1923 in den Provinzen Hannover und Schleswig-Holstein. In dem Jahre 1921 wurde ausschließlich gewöhnliche Glycerinlymphe, in den Jahren 1922 und 1923 ausschließlich EG-Lymphe zum Versand gebracht. Für die beiden letzten Jahre sind die Impfergebnisse der öffentlichen Impfärzte der Stadt Hannover noch besonders aufgeführt.

Die Impfungen sind ausgeführt im Jahre	Erstimpfungen			Wiederimpfungen		
	Gesamtzahl	davon personeller Erfolg in %	Schnitterfolg in %	Gesamtzahl	davon personeller Erfolg in %	Schnitterfolg in %
1921	74 657	95,84	79,65	92 871	93,46	73,48
1922	76 720	97,89	84,24	86 507	95,19	87,78
1923	73 632	98,00	86,03	95 254	94,83	74,59
Impfergebnisse der Impfärzte der Stadt Hannover im Jahre						
1922	3 254	99,69	91,66	5 144	98,44	82,24
1923	1 883	99,42	93,16	4 634	99,89	85,25

Auf Grund der vorgenannten nackten Zahlen könnte man versucht sein, den Schluß zu ziehen, daß die EG-Lymphe sogar wirksamer sei als die gewöhnliche Glycerinlymphe. Dieser Schluß wäre zu weitgehend, weil in der Praxis des Impfgeschäfts manche Faktoren, wie unzweckmäßige Aufbewahrung der Lymphe, ihr verspäteter Verbrauch nach der Abgabe aus der Impfanstalt durch die Impfärzte u. dgl. einen mangelhaften Impferfolg herbeiführen können. Daß die verschiedenen EG-Lymphen eine ausgezeichnete Wirksamkeit besaßen, dürfte aus den von den Impfärzten der Stadt Hannover in den Jahren 1922 und 1923 erzielten Impferfolgen ohne weiteres hervorgehen. In diesen beiden

Jahren betrug nämlich der personelle Ausfall bei den Erstimpflingen noch nicht $^1/_2\%$; der personelle Ausfall bei den Wiederimpflingen noch nicht 1 Prozent. Auf jeden Fall kann man behaupten, daß die EG-Lymphe — ceteris paribus — den mit gewöhnlicher Glycerinlymphe bisher erzielten Erfolgen sicherlich nicht nachsteht.

Entsprechend der starken Wirksamkeit der EG-Lymphe wurden sogar Klagen über zu heftige Reaktionen seitens einiger Impfärzte laut; namentlich beschwerten sich aus dem Reg.-Bez. Lüneburg zwei Kreisärzte über zu starke Wirkung der Lymphe. Daraufhin sah sich der zuständige Regierungs- und Medizinalrat veranlaßt, an den Herrn Minister für Volkswohlfahrt zu berichten, da er eine Renitenz der Bevölkerung und eine vermehrte Impfgegnerschaft unter der Bevölkerung fürchtete. Der eine der betreffenden Kreisärzte teilte mir vor kurzem mit, daß infolge der starken Reaktionen im Jahre 1923 in einem Dorfe, in dem nach den Listen 44 impfpflichtige Kinder für das Jahr 1924 vorhanden waren, nur 4 zu dem öffentlichen Impftermin erschienen sind; die übrigen hätten sich privatim impfen lassen. Eine so starke Lymphe wie die vorjährige würde er mir überhaupt nicht mehr abnehmen. Es kann demnach durch zu kräftig wirkende Lymphe direkt eine Gefährdung des öffentlichen Impfgeschäfts hervorgerufen werden. Für die hohe Virulenz der EG-Lymphe dürfte auch die Tatsache sprechen, daß im Jahre 1922 5 Fälle von auf dem Blutwege entstandener Vaccina generalasita bei Erstimpflingen und *ein* Fall bei einem Wiederimpfling beobachtet wurden. Im vergangenen Jahre beobachtete ich selbst bei einem Kinde einen auf dem Blutwege entstandenen Fall von Vaccina generalisata mit vorwiegender Pustelbildung im Gesicht, woselbst auch einige ganz seichte Narben zurückblieben. Auch sonst werden bei Verwendung der EG-Lymphe wie bei jeder anderen gut virulenten Glycerinlymphe häufig kräftige allgemeine und lokale Reaktionen wie Fieber über 39° C, konfluierende Area usw. beobachtet. Der von *Gins*[5]) geäußerte Zweifel, ob derart starke klinische Wirkungen bei der EG-Lymphe vorkämen wie bei entsprechend frischer Glycerinlymphe, ist daher nicht berechtigt.

Uhlenhuth und *Kisskalt*, welche ebenfalls starke Reaktionen mit der EG-Lymphe beobachteten, veranlaßten mich zu der Prüfung der Frage, ob das Eucupinotoxin nicht etwa daran schuld wäre. Daraufhin gerichtete Untersuchungen mit noch stärkeren Eucupinotoxinkonzentrationen in durch Hitze abgetöteter Lymphe verliefen völlig negativ; die angelegten Schnitte verheilten ganz reaktionslos.

Da die von mir produzierte Lymphe in Hannover in dem Rufe einer kräftigen Wirksamkeit steht, führt ein großer Teil der stadthannoverschen Ärzte die Privatimpfungen mit Bernburger Lymphe aus, weil sie nur milde Reaktionen liefert.

Nach alledem ist wohl die Behauptung gerechtfertigt, daß die Virulenz der EG-Lymphe nichts zu wünschen übrig läßt und insbesondere der gewöhnlichen Glycerinlymphe an Wirksamkeit nicht nachsteht. Ja, in einzelnen Fällen ist sogar vergleichsweise eine erhöhte Virulenz gegenüber der gewöhnlichen Glycerinlymphe festgestellt worden [s. auch *Gins*[5])], ein Befund, der bisher noch nicht geklärt ist.

In diesem Zusammenhange erhebt sich die Frage, ob der Standpunkt von *Gins*, daß eine möglichst hochvirulente Lymphe zur Verwendung gelangen müsse, absolut richtig ist. Ich möchte dies bis zu einem gewissen Grade bestreiten. Der Standpunkt von *Gins* wäre nur dann richtig, wenn es ausgeschlossen wäre, daß eine sehr stark wirksame, wenn auch im übrigen keimfreie Lymphe keine Schädigungen hervorrufen könnte. Zum mindesten macht solche Lymphe aber durch die allgemeinen und lokalen Reaktionen viele Kinder für einige Tage krank. Es muß natürlich eine Lymphe so virulent sein, daß sie eine ausreichende Pockenimmunität verleiht. Damit ist aber nicht gesagt, daß sie im höchsten Maße virulent sein muß. Ich erinnere daran, daß nach § 10 der Bundesratsvorschriften die Erstimpfung als erfolgreich zu gelten hat, wenn mindestens *eine* Pustel zur regelmäßigen Entwicklung gekommen ist. Wenn sich das Impfgesetz hiermit befriedigt erklärt, so müssen die Erfahrungen doch dafür gesprochen haben bzw. dafür sprechen, daß hierdurch schon eine deutliche Pockenimmunität bewirkt wird, sonst hätte man wohl schon damals das Angehen von mindestens 2 oder 3 Pusteln verlangt. Ich will damit aber keineswegs einer möglichst schwachen Lymphe das Wort reden.

Meines Erachtens darf die Lymphe aber nicht so hochvirulent sein, daß sie *unnötig* starke allgemeine und lokale Reaktionen bewirkt. In diesem Sinne scheinen sich neuerdings auch immer mehr ärztliche Stimmen zu erheben. So hat *Vollmer*[12]) im Jahre 1921 in dem Archiv für Dermatologie und Syphilis einige unliebsame Impfschäden veröffentlicht, die er meines Erachtens mit Recht auf eine zu virulente Lymphe zurückführt. Unter diesen Beobachtungen befand sich ein Fall von Impfnekrose, bei dem die Haut in einer Ausdehnung von 2,5 auf 2 ccm zerstört wurde, so daß die Muskulatur zutage lag. *Vollmer* sagt daher mit Recht, daß solche Vorkommnisse Wasser auf die Mühlen der Impfgegner sind und in tendenziöser Weise gegen den Impfzwang verwertet werden.

Auch *Gins* dürfte u. a. auch bei den Verhandlungen in der Berliner mediz. Gesellschaft im Jahre 1922 die Erfahrung gemacht haben, daß gewichtige ärztliche Stimmen gegen einen zu starken Impfstoff sind.

In ihrer ausgezeichneten Arbeit über Pockenhäufigkeit und Pockenschutz in außerdeutschen Kulturstaaten wenden sich neuerdings *Heymann* und *Gaedertz*[13]) ebenfalls gegen die zu starken Impfreaktionen

mit den Worten: „Von besonderer Bedeutung ist die Vermeidung von allzu starken Reaktionen und von wirklichen Impfschäden, so selten letztere auch vorkommen mögen. Sicherlich lassen sich noch in beiden Richtungen durch Änderungen der Impftechnik und der Lymphebereitung allerhand Verbesserungen erzielen.“

Wie sehr eine zu virulente Lymphe die Impfgegnerschaft befördert, dafür kann ich ein Beispiel aus der *Schweiz* anführen, wo bekanntlich im vergangenen Jahre eine ausgedehnte Pockenepidemie herrschte, die jetzt noch nicht ganz erloschen ist. Prof. *von Gonzenbach*, Direktor des hygienischen-bakteriologischen Instituts der technischen Hochschule in Zürich, der mir erlaubte, von dem Inhalte seines an mich gerichteten Briefes den mir geeignet erscheinenden Gebrauch zu machen, berichtete über die verwendete Lymphe an den zuständigen Bezirksarzt am 18. VII. 1923 folgendes:

„Was die Art der Reaktionen anbetrifft, so ist zu bemerken, daß der Impfstoff, der mir anfangs von der Kantonsapotheke geliefert wurde, bis zum 12. VI. ausgezeichnete, milde Reaktionen gab. Von da an aber erwies sich der Impfstoff als so virulent, daß stellenweise selbst die Mehrzahl der Revaccinierten positiv reagierten, die älteren unter ihnen an Heftigkeit der Reaktion einer Erstimpfung in nichts nachstehend. Es ist mir ganz unverständlich, daß das Berner Institut aus den Erfahrungen von 1921 nichts gelernt hat und mit diesem, in meinen Augen direkt gefährlichen Impfstoff alle mühselige Impfpropaganda beim Publikum hintertreibt. Ich möchte Sie, sehr geehrter Herr, dringend ersuchen, in Bern energisch Einsprache zu erheben gegen eine solche (man könnte sie fast als fahrlässig bezeichnen) Lymphefabrikation.“ Herr Prof. *von Gonzenbach* äußert sich noch in seinem Briefe dahin: „Bei uns in der Schweiz hat diese starke Impfreaktion den an sich schon verbreiteten Widerstand gegen die Impfung mehr verstärkt wie alle Propaganda der Impfgegner.“

Besonders beachtenswert erscheinen mir noch die gerade bei zu virulenter Lymphe zu beobachtenden *allgemeinen* Reaktionen. Wenn wir schon bei der Protein- und Reizkörpertherapie durch zu starke Dosierung auf entzündlich oder sonst krankhaft verändertes Gewebe schädigend einwirken können, warum sollte dies nicht unter Umständen auch bei der Impfung, namentlich durch hochvirulente Lymphe der Fall sein können, wo wir einen starken infektiösen Reiz setzen? Auf diesen Punkt ist meines Erachtens nicht oder zu wenig hingewiesen worden. Bei der dermotropen Eigenschaft der Vaccine ist deshalb, ganz abgesehen vom Ekzem und juckenden Hautkrankheiten, bei denen bekanntlich eine Impfung überhaupt kontraindiziert ist, große Vorsicht bei Kindern mit exsudativer Diathese angezeigt. Diese Kinder werden besser von der Impfung zurückgestellt, da man bei denselben

nach der Impfung bisweilen den Ausbruch eines Ekzems beobachtet. Bei tuberkulösen und skrophulösen Kindern werden häufig stärkere Reaktionen wie bei normalen Kindern beobachtet, wenn auch Verschlimmerung der eigentlichen Krankheit wohl nur selten ist. Rachitische und lymphatische Kinder werden deshalb besser von der Impfung zurückgestellt, weil bei diesen durch die Impfung die Immunitätsverhältnisse vorübergehend ungünstig beeinflußt und dadurch die Widerstandskräfte gegen Infektionskrankheiten überhaupt vermindert werden können. Bei rachitischen Kindern mit katarrhalischen Erscheinungen über den Lungen kann es leicht zur Verschlimmerung der Lungenerscheinungen kommen. Atrophische und anämische Kinder brauchen durch die Impfung nicht geschädigt zu werden, ja es kann bei ihnen sogar im Sinne der Reizkörpertherapie eine Besserung des Zustandes durch die Impfung erfolgen. Bei der Unsicherheit der Vorhersage nach der letzteren Richtung hin werden solche Kinder aber besser ebenfalls nicht geimpft. Daß luetische und sonst kranke Kinder nicht geimpft werden dürfen, brauche ich nicht zu betonen. Jedenfalls ist in all den genannten und sonst zweifelhaften Fällen die Impfung für die Dauer des die Gefahr begründenden Zustandes hinauszuschieben. Daß die in dem erwähnten Sinne gelegene Gefährdung mancher Kinder um so größer ist, je virulenter die Lymphe ist, dürfte wohl nicht zweifelhaft sein. Nach dem für jedes ärztliche Handeln maßgebenden Grundsatz „Nil nocere“ ist daher nur ein solcher Virulenzgrad der Lymphe gerechtfertigt, der zur Erzielung einer ausreichenden Pockenimmunität notwendig ist.

Die epidemiologischen Erfahrungen im Weltkriege, in dem wir 1916/17 nur eine relativ kleine Pockenepidemie in Deutschland erlebt haben, dürften den Beweis erbracht haben, daß der Impfzustand der Bevölkerung im allgemeinen ausreichend war. Wozu daher jetzt das Eintreten von *Gins* für eine Lymphe, die — man möchte fast sagen — nicht stark genug sein kann? Ich möchte auf Grund meiner Erfahrungen und den oben zitierten Äußerungen davor warnen, den Bogen zu überspannen. Mit den zu starken Reaktionen werden letzten Endes die Geschäfte der Impfgegner besorgt, die bekanntlich auf die Einführung der Gewissensklausel abzielen, wozu der jetzige Reichstag wohl leicht die Hand bieten dürfte. Kommt es aber dazu, dann dürften einzelne engere Fachgenossen daran vielleicht nicht ganz schuldlos sein.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen führen mich zu dem Schlusse, daß von den bis jetzt bekannten Verfahren zur Keimfreimachung der Schutzpockenlymphe bei gleichzeitiger guter Virulenzerhaltung das Eucupinotoxin-Glycerin-Verfahren das wirksamste ist. Es sollte daher von den Impfanstalten der üblichen Glycerinbehandlung allgemein vorgezogen werden.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Seiffert* und *Hüne*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **71**. 1913. — [2]) *Groth* und *Arnold*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 47. — [3]) *Illert*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **86**, 1921; Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 7, 1923, Nr. 14. — [4]) *Gildemeister*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **90**. 1923. — [5]) *Gins, H. A.*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **101**. 1924. — [6]) *Gins, H. A.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 1362. — [7]) *Kirstein*, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 40. — [8]) *Kirstein*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 14. — [9]) *Krumbach*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie **34**. 1922. — [10]) *Levaditi* und *Nicolau*, Annal. de l'institut Pasteur, Tome **37**. 1923. — [11]) *Krumbach*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **38**. 1923. — [12]) *Vollmer*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **136**. 1921. — [13]) *Heymann* und *Gaedertz*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten **98**. 1922.

(Aus dem Institut „Robert Koch".)

Über die Bedeutung des Retikulo-Endothels für die Immunität.

Von
F. Neufeld und Hans Meyer.

Die Frage, wo die spezifischen Antikörper entstehen, hat von jeher das größte Interesse erregt, bisher aber keine einheitliche Beantwortung gefunden. Die grundlegenden Untersuchungen auf diesem Gebiet verdanken wir *Pfeiffer* und *Marx*[1]); dieselben sprechen dafür, daß die blutbereitenden Organe, insbesondere die Milz dabei eine Hauptrolle spielen. Bei aktiv gegen Cholera immunisierten Kaninchen fanden die Autoren nämlich in Milzextrakten schon vom 3. bis 5. Tage nach der Einspritzung an, reichlich Choleraschutzstoffe, während das Blut der gleichen Tiere zu dieser Zeit noch wenig oder gar keine derartigen Stoffe enthielt. Daß diese spezifischen Stoffe etwa an anderer Stelle entstanden und sich in der Milz nur angesammelt hätten, konnten *Pfeiffer* und *Marx* dadurch ausschließen, daß bei passiver Immunisierung die Milz sich nicht besonders antikörperreich erwies. Wenn sich also bei aktiver Immunisierung die Antikörper zuerst in der Milz finden, so bleibt nur der Schluß übrig, daß sie dort entstanden sind.

Weitere Versuche derselben Autoren ergaben allerdings, daß die Antikörperbildung auch bei Tieren, denen man vorher die Milz exstirpiert hat, ungestört vor sich geht. Hieraus muß man schließen, daß die Milz nicht das einzige Organ ist, in dem diese spezifischen Stoffe gebildet werden, und daß ihre Leistung sogar anscheinend in vollem Umfang von anderen Organen übernommen werden kann.

Nachdem die große Bedeutung und die vielseitigen Funktionen der endokrinen Drüsen bekannt geworden sind, lag es nahe zu vermuten, daß sie auch bei der Antikörperbildung beteiligt seien. Eingehende Untersuchungen, die sich nebst eigenen Versuchen bei *Glusman*[2]) zusammengestellt finden, haben jedoch keinerlei Anhaltspunkt hierfür gegeben (vgl. weiter unten).

Für die Bedeutung der Milz als Stätte der Antikörperbildung sprechen auch einige neuere Befunde. *Rautmann*[3]) immunisierte Kaninchen

[1]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **27**, 272. 1898.
[2]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **102**, 428.
[3]) Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 1504.

gegen Typhusbacillen und gegen Hammelblutkörperchen und fand 2 und 3 Tage danach, daß das Milzvenenblut sehr viel mehr Antikörper enthielt als das Blut aus der Ohrvene, z. B. 1 : 1600 gegen 1 : 40 Typhusagglutinin und 1 : 1280 gegen 1 : 80 Hämolysin. Ferner konnten, wie *Bieling*[1]) mitteilt, *Isaac* und *Gottschalk* eine außergewöhnlich hohe Produktion von Agglutinin beobachten, wenn sie Typhusimpfstoff unmittelbar in die Milz einspritzten.

Nun sind aber zahlreiche Autoren der Ansicht, daß die Antikörperbildung überhaupt nicht an bestimmte Organe oder bestimmte Zellen gebunden ist, sondern daß die verschiedensten Zellen, je nachdem sie mit dem Antigen in Berührung kommen, Antikörper bilden können, und daß die Antikörper daher hauptsächlich oder zum mindesten zuerst an der Stelle auftreten, an welcher das Antigen eingeführt wird. Als experimentelle Stütze hierfür wurden Versuche von *Wassermann* und *Citron*[2]) angeführt, wonach z. B. die das Peritoneum und die Pleura auskleidenden Zellen Antikörper liefern sollen; diese Beobachtungen wurden jedoch bei der Nachprüfung von *Pätsch*[3]) nicht bestätigt, so daß diese Annahme experimentell nicht als gesichert angesehen werden darf.

Im Zusammenhange mit der soeben besprochenen Anschauung steht die Lehre von der örtlichen Immunität, die gerade neuerdings viele Anhänger gefunden hat; wir verweisen auf die Besprechung dieser Frage durch *Neufeld*[4]). Danach soll die erworbene Immunität auf einer Umstimmung bestimmter Gewebe beruhen, und zwar sollen insbesondere diejenigen Gewebe, welche als Eingangspforten für die Krankheitserreger dienen, also die Schleimhaut des Darmes und der Lunge sowie die äußere Haut, eine solche Umstimmung erfahren, wodurch sie in den Stand gesetzt werden, selbsttätig ohne Mitwirkung spezifischer Antikörper den Organismus gegen das Eindringen der betreffenden Erreger zu schützen. Viele Anhänger dieser Theorie sind sogar der Anschauung, daß die Antikörper, die etwa gleichzeitig im Blut sich finden, für die Immunität des betreffenden Tieres gar keine Bedeutung haben, und daß also die aktive Immunität überhaupt nichts mit den bekannten Antikörpern zu tun hat, sondern auf einem ganz anderen Mechanismus beruht.

Es erscheint ja zunächst recht unwahrscheinlich, daß bei der Immunisierung oftmals reichlich Stoffe im Blut auftreten, mit denen man andere Tiere gegen eine Infektion schützen und von einer Infektion heilen kann, und daß diese Stoffe dann für ihren Träger bedeutungslos sein sollen. Immerhin können sich die Anhänger dieser Vorstellungen

---

1) Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig. **38**, 209.
2) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **50**, 331.
3) Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **60**, 255.
4) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **101**, 466.

darauf berufen, daß ja auch andere Antikörper wie Agglutinine, Präcipitine und anaphylaktische Reaktionskörper reichlich im Blut auftreten, ohne bei der Immunität sichtlich beteiligt zu sein. Vor allem aber wird mit einem gewissen Recht immer darauf hingewiesen, daß wir sehr oft eine starke Immunität beobachten, ohne daß sich im Serum irgendwelche Schutzstoffe nachweisen lassen. Zur Erklärung dieser auffallenden Erscheinung ist insbesondere von *Pfeiffer* und seinem Mitarbeiter *Bessau*[1]) darauf hingewiesen worden, daß solche Tiere, die mit einem Antigen vorbehandelt worden sind, bei denen aber die Antikörper längst aus dem Serum verschwunden sind, die Fähigkeit haben, auf eine neuerliche Einspritzung desselben Antigens viel schneller und reichlicher Antikörper zu bilden als unbehandelte Tiere; dieser „dynamische Immunitätszustand" müsse als Ursache der aktiven Immunität ebenso in Betracht gezogen werden wie die im Blut enthaltenen Antikörper. Nun wissen wir aber weiterhin insbesondere aus den Versuchen über aktive und passive Anaphylaxie, daß die im Körper entstehenden Antistoffe nicht alle ins Blut abgestoßen werden, sondern zum Teil zellständig bleiben, d. h. an dem Ort ihrer Entstehung haften bleiben können, und daß ferner passiv übertragene Antikörper zellständig werden können. Die neuere Anaphylaxietheorie nimmt ja an, daß der anaphylaktische Schock darauf beruht, daß solche zellständige Antikörper an Ort und Stelle mit dem Antigen reagieren.

Den besten Beweis für das Vorkommen zellständiger Antikörper liefern aber die Versuche von *Madsen* und seinen Mitarbeitern[2]), wonach durch unspezifische Reize, wie insbesondere iv. Injektionen von Mangansalzen (*Walbum* und *Mörch*) eine schnelle und oft überraschend starke Abgabe von Antikörpern in das Blut erfolgt. Da es sich hier um unspezifische Reize handelt, so kann nur eine Abstoßung schon fertig vorgebildeter Antistoffe nicht aber eine Neubildung in Frage kommen. Übrigens erscheint es nach diesen Versuchen auch nicht ganz sicher, ob es sich bei den oben erwähnten Beobachtungen wirklich um eine beschleunigte Neubildung von Immunstoffen handelt oder ob vielleicht auch hier zunächst nur bereits vorhandene zellständige Antikörper abgestoßen werden.

Nun ist die Frage der Entstehung der Antikörper kürzlich durch die bedeutsamen Untersuchungen von *Bieling*[3]) und seinen Mitarbeitern in ein neues Stadium getreten. Ausgehend von Beobachtungen über die intravitale Hämolyse wurde *Bieling* auf die besondere Bedeutung

---

[1]) Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 499.

[2]) *Madsen*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **103**, 447.

[3]) *Bieling* und *Isaac*, Experimentelle Untersuchungen über intravitale Hämolyse. 5 Mitteilungen. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **25**, **26**, **28**, **35**. — *Bieling*, Die Bedeutung der Milz für die Wirkung der Antigene im Körper. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig. **38**, 193. 1923.

des Retikulo-Endothels aufmerksam. Das Retikulo-Endothel ist nach neueren Forschungen, die wir hauptsächlich *Aschoff* und seinen Schülern verdanken, als ein funktionell einheitliches Gewebe von besonderer Eigenart anzusehen, das jedoch nicht an ein bestimmtes Organ gebunden ist. Durch iv. Einspritzung gewisser Stoffe, z. B. von Eisenzucker kann man das Retikulo-Endothel „blockieren", d. h. funktionell ausschalten, indem sich diese Zellen dann mit Eisenkörnchen füllen und dadurch in ihrer Funktion gehemmt werden. Begreiflicherweise gelingt es aber nicht, sämtliche Zellen des Körpers völlig zu blockieren, sondern der Erfolg scheint immer nur in der Ausschaltung eines mehr oder weniger großen Teils der Zellen zu bestehen; auch hierzu muß man anscheinend bis dicht an die tödliche Dosis von Eisenzucker herangehen. Ein weiteres Mittel, um das dem Körper zur Verfügung stehende Retikulo-Endothel zu vermindern, besteht in der Entfernung der an Redikulo-Endothel reichen Milz, eine Operation, die bekanntlich bei vielen Tieren ohne wesentliche Störung vertragen wird. Die Ausschaltung des retikulo-endothelialen Gewebes durch Blockade mit Eisenzucker ist nur eine ganz vorübergehende. Aber auch die operative Entfernung der Milz wirkt anscheinend nur auf eine begrenzte Zeit, da der Organismus durch kompensatorische Neubildungen in anderen Organen sich für den Verlust Ersatz schafft.

Die entscheidenden Versuche von *Bieling* wurden an Mäusen angestellt, denen zuerst die Milz entfernt und danach eine große Menge Eisenzucker (0,4—0,6 ccm einer 10proz. Lösung) iv. injiziert wurde. Spritzte *Bieling* solchen Mäusen am nächsten Tage Hammelblutkörperchen oder abgetötete Typhusbacillen in die Blutbahn und tötete die Tiere 8 Tage danach, so blieb bei ihnen die Bildung von Hämolysin bzw. von Typhus-Agglutinin in den meisten Fällen ganz aus, während bei normalen Kontrollmäusen diese Antikörper sehr reichlich gebildet wurden. In einzelnen Fällen trat allerdings dennoch eine mäßig starke Antikörperbildung auf; hier war offenbar trotz der Milzexstirpation und der Eisenzucker-Blockade noch genug funktionsfähiges Gewebe übriggeblieben. Die Einspritzung von Eisenzucker allein hatte im allgemeinen keine Verminderung der Antikörperbildung zur Folge und auch die Entfernung der Milz allein durchschnittlich nur eine recht geringe. Auch dies zeigt in wie hohem Maße der Ausfall an funktionsfähigem Gewebe durch Kompensation an anderen Stellen gedeckt werden kann. *Bieling* und seine Mitarbeiter kommen zu dem Schluß, daß sowohl das in der Milz als auch das außerhalb der Milz gelegene Retikulo-Endothel für die Bildung von Agglutininen und Lysinen von Bedeutung ist, und daß diese Antikörper sich als innere Sekrete dieser Endothelzellen darstellen, die direkt in die Blutbahn ausgeschieden werden.

Wir haben nun, durch diese Beobachtungen angeregt, versucht, die Bedeutung des Retikulo-Endothels für die spezifische Immunität gegen

Pneumokokken nachzuweisen; diese Immunität beruht nicht auf Lysinen sondern auf einer spezifischen durch Bakteriotropine vermittelten Phagocytose. Wir sind aber noch einen Schritt weitergegangen, indem wir den Einfluß der Ausschaltung des retikulo-endothelialen Gewebes nicht auf die Bildung der spezifischen Antikörper, sondern auf die Entstehung der aktiven Immunität untersuchten. Hierdurch wollten wir gleichzeitig einen Beitrag zu der wichtigen Frage liefern, die wir oben besprochen haben, inwieweit nämlich die aktive Immunität auf demselben Mechanismus beruht wie die passive. Gerade bei Pneumokokken hat man eine so auffallende Diskrepanz zwischen dem Immunitätszustand eines Tieres und dem Antikörpergehalt seines Blutes gefunden, daß manche Autoren z. B. die Immunität der Affen gegen intratracheale Infektion für eine örtliche Immunität der Lungen erklärt haben (*Cecil* und *Steffen*[1])]. In der Tat kann man, wie *Cecil* und *Blake*[2]) gezeigt haben, Affen durch Vorbehandlung sowohl mit lebender wie mit abgetöteter Kultur verhältnismäßig leicht soweit immunisieren, daß sie die tracheale Einspritzung von Pneumokokken ohne Schaden vertragen, die bei Kontrolltieren eine typische schwere Pneumonie zur Folge hat; auffallenderweise zeigen solche Tiere aber in der Regel keine nachweisbaren Mengen von Antikörpern in ihrem Serum.

Dasselbe ist nun, wie unten noch näher mitgeteilt wird, nach unseren Beobachtungen bei Mäusen der Fall, auch hier finden sich selbst bei Tieren, die eine außerordentliche hohe Immunität gegen Pneumokokken besitzen, fast niemals Antikörper im Blut.

Wir sind nun in der Weise vorgegangen, daß wir Mäusen zunächst die Milz entfernten und Eisenzucker iv. einspritzten; diese Tiere unterwarfen wir dann zugleich mit unbehandelten Mäusen einer eintägigen Immunisierung mit im Dampftopf abgetöteten Pneumokokken, die nach den Versuchen von *Yoshioka*[3]) und von *Killian*[4]) fast mit völliger Regelmäßigkeit eine hochgradige Immunität zur Folge hat, wenn man bezüglich der Dosierung gewisse Regeln beobachtet. Absichtlich haben wir nicht wie *Bieling* intravenöse, sondern ip. Injektionen zur Vorbehandlung angewendet, obwohl sich gerade gegen Pneumokokken Mäuse iv. ausgezeichnet immunisieren lassen. Wir glaubten, daß, wenn unsere Versuche auch bei ip. Einspritzung ebenso ausfielen wie die von *Bieling*, daß dann die Bedeutung des Retikulo-Endothels um so besser bewiesen sein würde, zumal wenn wir auch die Infektion, die stets 1 Woche nach der immunisierenden Vorbehandlung erfolgte, ip. vornahmen. Wenn die oben zitierten Anschauungen über die Be-

[1]) Public Health Report (Treasury Dep.) Washington, 3. XI. 1922.
[2]) Journ of exp. med. **31**.
[3]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **97**, 386.
[4]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **102**, 179.

deutung der örtlichen Immunität und über die Befähigung der verschiedensten Gewebe, Antikörper zu bilden bzw. die zur aktiven Immunität führende spezifische Umstimmung zu erleiden, zuträfen, so hätten bei dieser Versuchsanordnung die intakten Zellen des Peritoneums ja ausgiebige Gelegenheit, in dieser Weise zu reagieren und ihre Fähigkeit zu zeigen, Antikörper zu bilden oder durch Ausbildung einer örtlichen Immunität den Organismus vor der Infektion zu bewahren. Würde aber auch in diesem Falle durch Ausschaltung des Retikulo-Endothels der Eintritt der Immunität verhindert, so war um so klarer erwiesen, daß dieses Gewebe bei der Immunisierung eine besondere Rolle spielt und dabei nicht durch andere Gewebe ersetzt werden kann. Die folgenden Protokolle geben unsere Versuche wieder.

Versuch 1.

Zwei Mäuse werden entmilzt und erhalten 11 Tage später 0,5 bzw. 0,4 einer 5proz. Eisenzuckerlösung iv. Wir gaben also nur eine halb so starke Lösung wie *Bieling,* aber auch diese wurde nicht von allen Tieren vertragen. Am Tage darauf erhalten die beiden Mäuse im Dampftopf abgetöteten Pneumokokkenimpfstoff in einer Gesamtdosis entsprechend 0,03 Bouillonkultur; diese Dosis wird aber auf 5 Einzeldosen, die in ungefähr $^1/_2$stündigen Zwischenräumen eingespritzt werden, verteilt, da hierdurch der immunisatorische Erfolg außerordentlich verbessert wird (*Yoshioka, Killian*).

Am 7. Tage darauf erhalten beide Mäuse ip. 0,00001 lebender Kultur des Pneumokokkus Wa. gleichzeitig mit einem Tier, das nur mit 0,4 Eisenzuckerlösung und gleicherweise mit Pneumokokkenimpfstoff vorbehandelt war, sowie mit 2 Kontrollmäusen, die ohne derartige Vorbehandlung in ganz derselben Weise mit abgetöteten Pneumokokken immunisiert waren.

Erfolg: Die beiden entmilzten und blockierten Mäuse starben ebenso wie die eine nur mit Eisenzucker blockierte Maus am 2. Tage an Pneumokokkensepsis, während die beiden immunisierten Kontrollmäuse dauernd am Leben blieben.

Virulenzkontrolle: $^1/_{10}$ Millionstel ccm Pneumokokkus Wa. †$_3$.

Dieser Versuch ist also im selben Sinne ausgefallen wie die Versuche *Bielings* über Hämolysin- und Agglutininbildung: Die Ausschaltung des Retikulo-Endothels hatte zur Folge, daß das Auftreten der Immunität gegen Pneumokokken verhindert wird. Das war sogar bei der Maus der Fall, die nicht entmilzt, sondern nur mit Eisenzucker vorbehandelt wurde.

Dieser Erfolg wird jedoch nicht regelmäßig erzielt, wie der nächste Versuch zeigt, bei dem wir die Tiere entweder nur mit Eisenzucker injizierten oder nur entmilzten. Außerdem nahmen wir die Dosis des Eisenzuckers noch etwas kleiner und die Entmilzung wurde in einem Fall schon 19 Tage vor der Immunisierung vorgenommen, so daß vielleicht mit der Möglichkeit einer inzwischen erfolgten Neubildung von retikuloendothelialem Gewebe gerechnet werden muß. Vielleicht ist bei diesem Versuch durch ungenügende Ausschaltung des retikulo-endothelialen

Gewebes infolge einer zu kleinen Dosis von Eisenzucker sogar anstatt einer Hemmung eine Reizung der betreffenden Zellen eingetreten, was nach Beobachtungen von *Rosenthal*, *Moses* und *Petzal*[1]) möglich erscheint. Es erwiesen sich nämlich beide nur mit Eisenzucker behandelten Tiere geschützt, während von den beiden immunisierten Kontrollmäusen eins der Infektion erlag, was nach unseren vielfachen Erfahrungen bei einer derartigen Vorbehandlung nur ganz ausnahmsweise vorkommt. Die beiden nur entmilzten Mäuse erwiesen sich als nicht immun; allerdings starb das Tier, bei dem die Milz 19 Tage vor der Immunisierung entfernt worden war, deutlich verzögert, zeigte also eine gewisse Immunität.

Im einzelnen verlief der Versuch folgendermaßen:

Versuch 2.

Zwei Mäuse erhalten 0,3 Eisenzuckerlösung iv.; am nächsten Tage werden sie in der oben beschriebenen Weise ip. immunisiert und am 8. Tage ebenso wie die Tiere im Versuch 1 infiziert. Beide überleben.

Zwei andere Mäuse, die 19 bzw. 5 Tage vorher entmilzt waren, werden zusammen mit 2 Kontrollen gleichzeitig ebenso immunisiert und infiziert. Das erste entmilzte Tier stirbt verzögert am 4. Tage, das zweite am 2. Tage nach der Infektion, während von den immunisierten Kontrollmäusen die eine der Infektion am 2. Tage erliegt, die andere am 6. Tage interkurrent ohne Pneumokokken eingeht.

Virulenzkontrolle: 1 : 1 Million $\dagger_2$; 1 : 100 Millionen lebt.

In einem weiteren Versuch haben wir mehrere Mäuse, die zuerst entmilzt und dann blockiert, sowie solche, die nur blockiert wurden, in derselben Weise immunisiert und bei den ersteren zum Teil den Erfolg der Immunisierung verhindern können. Allerdings war das nicht bei allen Tieren der Fall; auch nach *Bielings* Erfahrungen ist nicht damit zu rechnen, daß es durch die angewandten Maßnahmen regelmäßig gelingt, die Funktionsfähigkeit des Retikulo-Endothels in genügendem Maße zu hemmen. Eine völlige Ausschaltung dieses Gewebes ist natürlich überhaupt nicht zu erwarten und es ist wohl mehr als ein glücklicher Zufall anzusehen, wenn sie soweit gelingt, um für eine gewisse Zeit die Funktionsfähigkeit dieses Gewebes deutlich herabzusetzen; bei Kaninchen ist das nach den soeben zitierten Versuchen von *Rosenthal*, *Moses* und *Petzal* überhaupt nicht möglich, es trat sogar im Gegenteil öfters eine gesteigerte Immunkörperbildung ein.

Versuch 3.

Vier Mäuse werden entmilzt und 14 Tage später mit 0,4 Eisenzuckerlösung iv. injiziert, 3 andere erhalten nur die gleiche Menge Eisenzucker. Am Tage darauf werden alle Mäuse in der vorher beschriebenen Weise immunisiert und wiederum 8 Tage später ebenso infiziert. Zugleich werden 2 Kontrollmäuse der gleichen Immunisierung und Infektion unterworfen.

[1]) Klin. Wochenschr. 1924, S. 482.

Die beiden nur immunisierten sowie die 3 mit Eisenzucker behandelten und darauf immunisierten Mäuse bleiben sämtlich am Leben, während von den 4 Mäusen, die zuerst entmilzt, dann mit Eisenzucker behandelt und immunisiert wurden, 2 am 2. Tage der Infektion erliegen.

Virulenzkontrolle: 1 : 10 Millionen $\dagger_2$.

Wenn wir von dem 2. Versuch absehen, bei dem entweder nur eine Blockierung oder eine Entmilzung vorgenommen wurde, so ergibt sich, daß von 6 entmilzten und blockierten Mäusen nur bei zweien die Immunisierung gelang, während sich alle 4 Kontrolltiere als immun erwiesen. *Hieraus glauben wir schließen zu dürfen, daß das Retikulo-Endothel bei der Bildung der Pneumokokkenantikörper dieselbe Rolle spielt, wie sie Bieling für die Bildung von Lysinen und Agglutininen nachgewiesen hat, und daß die aktive Immunität gegen Pneumokokken auf demselben Mechanismus wie die passive, d. h. auf spezifischen Antikörpern beruht.*

Über diesen letzteren Punkt geben weitere Versuche Auskunft, auf die wir sogleich zurückkommen werden. Zunächst wollen wir jedoch auf einen Einwand eingehen, den man gegen unsere Deutung der Ergebnisse geltend machen könnte, daß nämlich durch die eingreifenden Maßnahmen der Milzentfernung und Blockierung nicht eine spezielle Gewebsart ausgeschaltet, sondern eine so starke allgemeine Schädigung des Organismus bewirkt wird, daß derselbe nicht mehr imstande ist, Antikörper zu bilden sowie seine natürlichen Abwehrkräfte, die auch bei einem immunisierten Tier zur Überwindung einer Infektion nötig sind, zur Geltung zu bringen. Hiergegen spricht schon die Beobachtung, daß entmilzte Mäuse ohne irgendwelche Ausfallserscheinungen zu zeigen, lange Zeit leben, und daß auch die Injektion von Eisenzucker, sobald nur der erste Schock vorüber ist, niemals irgendwelche Folgen zu haben scheint. Es ist lehrreich, hiermit die in der schon erwähnten Arbeit von *Glusman* mitgeteilten Befunde an solchen Tieren zu vergleichen, denen man die Schilddrüse oder die Nebenniere mehr oder weniger vollständig exstirpierte. Diese Tiere verfielen zum großen Teil infolge dieser Operationen in einen Zustand hochgradiger, meist alsbald zum Tode führender Erschöpfung; ihre Fähigkeit Antikörper zu bilden, war dabei aber in keiner Weise beeinträchtigt, vielfach ergaben die operierten Tiere sogar höhere Serumtiter wie die Kontrollen. Also verhindern selbst die schwersten allgemeinen Schädigungen an sich die Antikörperbildung nicht.

Einen unmittelbaren Beweis dafür, daß unsere entmilzten und blokkierten Mäuse durchaus im Besitze aller normalen Abwehrkräfte waren, die zum Kampf gegen die Pneumokokkeninfektion notwendig sind, sehen wir darin, daß so behandelte Tiere sich bei passiver Immunisierung ebenso verhalten wie normale Tiere; sie werden ebenso wie diese durch Zuführung von Immunserum geschützt und die Phagocytose verläuft bei ihnen in derselben Weise.

Versuch 4.

Zwei Mäuse, von denen die eine vor 2, die andere allerdings schon vor 6 Wochen entmilzt war, erhalten je 0,4 5proz. Eisenzuckerlösung iv. Sie werden zugleich mit 1 Kontrolltier am nächsten Tage mit 0,4 Kaninchenimmunserum subcutan injiziert und 48 Stunden später mit 0,2 ccm lebender Kultur des Pneumokokkus Wa. ip. infiziert. Nach $3^1/_2$ Stunden zeigen alle 3 Mäuse in mit Methylenblau gefärbten Ausstrichen aus dem mittels Capillare entnommenen Peritonealexsudat gute Phagocytose. Alle 3 Tiere überleben.

Hieraus ergibt sich, daß die Ausschaltung des Retikulo-Endothels durch Entmilzung und Blockade nur die Entstehung spezifischer Antikörper und damit auch der aktiven Immunität, nicht aber die Ausnutzung vorhandener Antikörper gegen Pneumokokken hemme. Das gleiche hat *Bieling* für Hämolysine nachgewiesen; entmilzte und blokkierte Mäuse zeigten nach passiver Zufuhr von Hämolysin unverminderte intravitale Hämolyse.

In den folgenden Versuchen haben wir uns nun bemüht, den Mechanismus der Immunität gegen Pneumokokken weiter klarzulegen. Schon früher hatten wir festgestellt, daß immunisierte Mäuse in der Regel keine Schutzstoffe im Blut haben, so daß eine passive Übertragung der Immunität mit ihrem Serum nicht gelingt. Wir haben nun diese Versuche an Mäusen wiederholt, die in der von *Killian*[1]) beschriebenen Weise durch wiederholte Vorbehandlung hochgetrieben waren, so daß sie die enormen Dosen von 0,1—0,2 maximalvirulenter Kultur vertrugen. Fünf solcher Tiere wurden 4—7 Tage nach der letzten Infektion entblutet und je 1 Tropfen des Mischblutes, gemischt mit 0,000001 Pneumokokkus Wa. fünf frischen Mäusen ip. eingespritzt; 4 davon sterben mit der Kontrolle am 2., die fünfte am 3. Tage.

Hieraus ergibt sich also, daß selbst solche Mäuse, die infolge längerer Vorbehandlung mehrfach große Dosen von Pneumokokken vertragen haben, höchstens minimale Spuren von Antikörpern in ihrem Blute besitzen.

Nun haben wir derart hochgetriebene Mäuse mit Dosen von 0,2 bis 0,4 lebender Pneumokokken ip. infiziert und durch Entnahme von Proben aus der Bauchhöhle den Verlauf der Infektion verfolgt. Schon nach $^3/_4$ Stunden war die Phagocytose sehr stark ausgeprägt, meist waren es Makrophagen, weniger Endothelien und spärliche Mikrophagen, die sich daran beteiligten. Solche Mäuse verhielten sich also ebenso wie Tiere, denen Pneumokokken mit reichlich Immunserum gemischt in die Bauchhöhle eingespritzt werden. Machten wir den gleichen Versuch an solchen Mäusen, die nicht hochgetrieben, sondern nur in der oben beschriebenen Weise mit kleinen Dosen von abgetöteter Kultur ip. vorbehandelt waren, so trat ebenfalls eine spezifische Phagocytose, wenn auch schwächer und langsamer, nach 2—3 Stunden, auf.

---

[1]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **102**, 179.

Hiernach scheint also der Mechanismus der Immunität bei den aktiv immunen Tieren durchaus derselbe zu sein, wie bei passiv immunisierten. Daß ihre Leukocyten etwa infolge der Immunisierung die Fähigkeit erworben hätten, selbständig virulente Pneumokokken zu fressen und zu vernichten, wie das bekanntlich die *Metschnikoff*sche Schule früher behauptet hat, diese Vorstellung ist durch die klassischen Versuche von *Denys* widerlegt, der gezeigt hat, daß sich die Leukocyten immuner Tiere den Strepto- und Pneumokokken gegenüber genau so verhalten wie die Leukocyten normaler Tiere: auch sie fressen virulente Kokken nur, wenn diese vorher durch spezifisches Serum sensibilisiert sind. Also müssen bei unseren aktiv immunisierten Mäusen doch irgendwo im Körper diese spezifischen Antistoffe vorhanden sein, obwohl sie im Serum nicht nachweisbar sind. Daß sie nicht in den Zellen, die das Peritoneum auskleiden, gebildet werden, geht aus unseren mitgeteilten Versuchen hervor. Die folgenden Versuche beweisen aber, daß die gesuchten Antistoffe in der Tat fertig vorgebildet im Körper vorhanden sind und daß sie nicht etwa, was ja von vornherein nicht gerade wahrscheinlich ist, in der kurzen Zeit auf den spezifischen Reiz der Infektion hin neu gebildet werden. Außerdem sprechen diese Versuche deutlich dafür, daß die Antistoffe an den Retikulo-Endothelien sitzen, also offenbar an derselben Stelle, wo sie entstehen.

Zu diesem Nachweis benutzten wir die von *Madsens* Mitarbeitern *Walbum* und *Mörch* mitgeteilte Tatsache, daß die iv. Injektion von Mangansalzen bei geeigneter Dosierung imstande ist, die Abstoßung zellständiger Antikörper in das Blut zu veranlassen.

Versuch 5.

Vier hochgetriebene Mäuse, die einige Zeit vorher 0,1—0,2 lebender Pneumokokkenkultur vertragen hatten, erhalten nochmals einige Injektionen abgetöteter Pneumokokken ip. bis zur Dosis von 0,4 abgetöteter Bouillonkultur. 4 Tage danach erhalten sie iv. 0,2 einer Mangansalzlösung 1: 2000 und die gleiche Injektion wird 4 Tage lang täglich einmal vorgenommen. 2 der Tiere werden 6, die beiden anderen 9 Stunden nach der letzten Manganeinspritzung entblutet, und das abgesetzte Serum auf seinen Schutzwert an Mäusen geprüft. Da wir keinen hohen Schutzwert vermuteten, so wurden zunächst 3 Mäuse mit einer Mischung von je 0,1 eines Serums mit 0,00001 Pneumokokkus Wa., 3 andere mit je 0,05 Serum gemischt mit 0,0000025 lebender Kultur ip. injiziert. Alle 6 Mäuse blieben am Leben. Zur Kontrolle untersuchten wir in derselben Weise das Serum von nichtimmunisierten Mäusen, die 3—6 Tage lang mit Mangan behandelt waren: die mit diesem Serum in derselben Weise zusammen mit Pneumokokken injizierten Mäuse starben ohne Verzögerung.

Nachdem hiermit ein Schutzwert des Serums erwiesen war, benutzten wir den Rest eines in dem ersten Versuche verwendeten Serums zu folgendem Versuch, in dem wir abgestufte Mengen des Serums mit je 0,00001 lebender Kultur gemischt ip. einspritzten.

Maus 1 erhält 0,03 Mäuseserum, lebt.
Maus 2 „ 0,003 „ „

Maus 3	**erhält**	**0,001**	**Mäuseserum,**	**lebt.**
Maus 4	**„**	**0,0001**	**„**	**†₂**
Maus 5	**„**	**0,00001**	**„**	**†₂**

Hiernach gelingt es also, durch die von den dänischen Autoren angegebene Methode überraschend große Mengen von Antikörpern im Blut solcher Tiere nachzuweisen, die ohne Manganbehandlung gar keine Antikörper oder höchstens minimale Spuren davon im Blut haben.

Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß die aktive Immunität gegen Pneumokokken — und es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß dasselbe ebensogut für die Immunität gegen andere Erreger gilt — nicht nur in ihrem Ablauf dasselbe Bild und denselben Mechanismus zeigt wie wir ihn bei der passiven Immunität gegen die gleichen Erreger kennen, sondern daß sie auch auf denselben Antikörpern beruht. Wenn diese Antikörper im Serum nicht nachweisbar sind, so sind sie trotzdem im Körper vorhanden; sie sitzen eben zellständig und vermutlich überwiegend an den Zellen, in denen sie entstanden sind, nämlich an den Retikulo-Endothelien. Auf entsprechende Reize hin werden sie von hier aus abgegeben. Als solche Reize haben wir einmal die Einspritzung des lebenden Antigens und außerdem die Einspritzung gewisser unspezifischer Stoffe wie Mangan kennengelernt.

Über die Art wie die zellständigen Antikörper nach dem Ort der Infektion, in unserem Falle also in das Peritoneum gelangen, wissen wir noch nichts Bestimmtes; es sei jedoch darauf hingewiesen, daß dabei Zellen des Gefäßbindegewebsapparates in das Peritoneum einwandern, die vielleicht unmittelbar Antistoffe abgeben.

Bezüglich der Wirkung der Manganinjektion möchten wir darauf hinweisen, daß dieselbe vielleicht einfach so zu erklären ist, daß das Mangan ebenfalls wie der Eisenzucker und andere Stoffe zum Teil von den Retikulo-Endothelien aufgenommen wird und dieselben zur Abgabe der in ihnen aufgespeicherten Antikörper reizt. In diesem Sinne spricht vielleicht die Tatsache, daß der Erfolg der Manganinjektionen nur bei iv. Einspritzung und nur bei bestimmter Dosierung eintritt. Natürlich bedarf es weiterer Untersuchungen, ob für eine solche Erklärung, die hier nur angedeutet werden sollte, tatsächliche Anhaltspunkte vorhanden sind.

Ergebnisse.

Bei Mäusen, bei denen nach Bielings Vorgang durch Entfernung der Milz und intravenöse Einspritzung von Eisenzucker das Retikulo-Endothel zum großen Teil ausgeschaltet ist, mißlingt die aktive Immunisierung gegen Pneumokokken häufig, und zwar auch dann, wenn sowohl die Schutzimpfung wie die Infektion intraperitoneal ausgeführt wird.

Ebenso vorbehandelte Mäuse lassen sich dagegen passiv ohne weiteres gegen Pneumokokken immunisieren.

Die von Bieling begründete Anschauung, wonach das Retikulo-Endothel seiner Funktion nach ein endokrines Drüsengewebe und die Antikörperbildung eine von diesem Gewebe ausgehende innere Sekretion ist, erfährt durch unsere Versuche eine weitere Stütze. Wahrscheinlich ist das Retikulo-Endothel, bzw. in weiterem Sinne die Zellen des Gefäßbindegewebsapparates, die einzige Bildungsstelle der Antikörper.

Aktiv gegen Pneumokokken immunisierte Mäuse zeigen dieselbe spezifische Phagocytose wie passiv immunisierte, haben aber fast niemals nachweisbare Mengen von Schutzstoffen im Blut. Nach iv. Einspritzung von Mangansalzen treten solche reichlich auf: sie sind also zellständig vorhanden.

Unsere Versuche sprechen dafür, daß die erworbene aktive Immunität ausschließlich auf Antikörpern beruht und daß es demzufolge nur eine allgemeine, nicht aber eine örtliche Gewebsimmunität in dem Sinne, wie sie von vielen Autoren angenommen wird, gibt.

(Aus dem Institut „Robert Koch“. — Abt. Prof. Dr. *Schiemann.*)

Versuche über aktive Immunisierung von Mäusen gegen Pneumokokken und Streptokokken.

II. Mitteilung.

Von

Dr. Hans Killian,

Assistent am Institut.

In vorangegangenen Versuchen über aktive Immunisierung gegen Pneumokokken und Streptokokken haben wir uns auf die ip. Vorbehandlungsweise beschränkt. In den folgenden Untersuchungen sind unter Verwendung derselben Stämme (Pn. Wachholz Ty. I und Str. Aronson) im Vergleich hierzu subcutane und intravenöse Methoden verwandt worden. Die Bereitung des Impfstoffes für alle diese Versuche geschah in der gleichen Weise wie in der vorigen Arbeit[1]) beschrieben. Auf maximale Virulenz der verwendeten Keime wurde wiederum besonders geachtet, und zur Abtötung des Impfstoffes strömender Dampf 20—30 Min. lang benutzt.

Subcutane Immunisierungsversuche mit abgetöteten Pneumokokken.

Yoshioka hat darauf hingewiesen, daß die von ihm bei ip. Einspritzung angewandte Methode der mehrfachen Impfstoffinjektionen an einem Tage, wodurch der Erfolg wesentlich verbessert wurde, praktisch von Wert sein könnte, wenn es sich um die Aufgabe handelt, schnell eine Immunität zu verleihen. Da die gebräuchlichen Impfverfahren sich der subcutanen Methoden bedienen, hierfür also ein praktisches Interesse vorliegt, so habe ich zunächst verschiedene eintägige subcutane Vorbehandlungsarten in bezug auf ihre Leistungsfähigkeit miteinander verglichen.

In meiner vorigen Arbeit (Tab. II) hatte sich ferner ergeben, daß nach ip. Vorbehandlung eine subcutane Infektion mit 0,0001 Pneumokokkus Wa. nicht ertragen wurde, während in gleicher Weise vorbehandelte Tiere bei ip. Infektion gegen die 10fach höhere Dosis geschützt

---

[1]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **102**, 179.

waren. Wir nahmen damals an, daß dieser Unterschied wahrscheinlich darauf zurückzuführen sei, daß die Schutzkräfte des Organismus in der Bauchhöhle sich besser wie im subcutanen Gewebe entfalten können. Auf Grund der Anschauung einiger Autoren könnte man indessen die Erscheinung auch als Ausdruck einer lokalen Gewebsimmunität erklären. Zur Klärung dieser Frage sind die in Tab. I wiedergegebenen Versuche zum Teil in der Weise angelegt, daß die subcutan vorbehandelten Tiere teils ip., teils subcutan mit abgestuften Infektionsdosen geprüft wurden.

Was zunächst die Frage betrifft, ob auch bei subcutaner Immunisierung eine Vorbehandlung mit einer „Serie", d. h. mit mehrmaligen, kurz aufeinanderfolgenden Injektionen, besseren Erfolg hat als eine einmalige Injektion (bei gleicher Gesamtdosis), so zeigt sich ein Unterschied zugunsten der 1. Methode, indem bei ip. Nachprüfung von 6 derart behandelten Tieren 5, bei einmaliger Injektion dagegen nur 3 geschützt sind. Von den subcutan nachgeprüften Tieren sind nur je 3 zum Vergleich heranzuziehen; hier ist umgekehrt ein allerdings nur geringer Unterschied zugunsten der einmaligen Injektion vorhanden (ein verspäteter Todesfall mehr bei den mehrmals vorbehandelten Mäusen). Die Versuche sind nicht zahlreich genug, um ein endgültiges Urteil zu gestatten, sie sprechen aber doch in dem Sinne, daß eine „Serienbehandlung" den Erfolg gegenüber einer einmaligen Injektion in viel geringerem Grade verbessert, wenn die Vorbehandlung subcutan als wenn sie ip. geschieht. Das wäre ja auch leicht verständlich, da die Resorption bei subcutaner Einspritzung überhaupt langsamer erfolgt und sich über eine längere Zeit hinzieht, so daß ein mehrmaliger „Ictus" nicht so stark zur Geltung kommt wie bei ip. Applikation. Es ist möglich, daß subcutane Behandlung mit Pneumokokken- und Streptokokkenimpfstoff überhaupt weniger günstig ist als intraperitoneale, indem dabei vielleicht eine Abschwächung des Antigens eintritt; eine solche Abschwächung äußert sich ja bei subcutaner Einspritzung von kleinen Mengen *lebender* Pneumo- und Streptokokken häufig durch erhebliche Verlängerung der Inkubationszeit, vgl. z. B. die subcutan mit den ip. infizierten Kontrolltieren in Tab. I und VII.

Die zweite Frage, ob die subcutan schutzgeimpften Mäuse ebenso wie die ip. schutzgeimpften eine ip. Infektion besser überstehen als eine subcutane, ist bejahend zu beantworten; es kommt also keine lokale Immunität in Frage, sondern der Organismus kann, wie wir schon früher als wahrscheinlich angenommen hatten, seine Abwehrkräfte in der Bauchhöhle besser zur Geltung bringen als im Unterhautgewebe. Bei ip. Infektion sterben von 9 Mäusen nur 2, bei subcutaner von 8 entsprechend vorbehandelten Mäusen 4 (wobei gerade 1 Maus ausfällt, die die höchste Dosis hätte bekommen sollen, und die wohl sicher gestorben wäre). Dabei ist die sc. Infektion an sich leichter.

Auf Grund dieser Erfahrungen haben wir in den folgenden Versuchen ausschließlich die ip. Infektion angewandt.

Tabelle I.

Immunisierung von Mäusen gegen Pneumokokkus Wachholz (Typ I) durch sc. Injektionen toten Impfstoffs.

Der Impfstoff ist wie in den vorangegangenen Versuchen (siehe I. Mitteilung, S. 180) hergestellt und im Dampftopf abgetötet.

I S. bedeutet eine Serie, d. h. fünf Injektionen an einem Tage mit halbstündigen Pausen.

III S. bedeutet drei dieser Serien im Zeitabstand von je 7 Tagen.

III P. dagegen bedeutet eine periodische Behandlungsweise, bestehend aus nur einer Injektion an einem Tage, aber eine Wiederholung dieser am 8. und 15. Tag.

st. D. besagt: steigende Dosierung im Gegensatz zu gleichbleibenden Dosen. Bei ersterer sind die einzelnen Dosen, sonst stets die Gesamtdosis angegeben.

Erfolg: 5 : 1 (1) bedeutet: von fünf Tieren überlebte eines und eines starb mit Verzögerung.

Die Virulenz des Stammes Wachholz war zu allen Prüfungsterminen sowie zur Bereitung von Impfstoff stets 0,000 000 001 ip. $\dagger_2$ und sc. $\dagger_5$ (tot in 5 Tagen).

Versuch 1 und 3 bzw. 2 und 4 wurden gleichzeitig gemacht.

Anzahl der Tiere	Vorbehandlung		Verluste	Pause in Tagen	Infektionsdosis ip.			Erfolg	Infektionsdosis sc.			Erfolg
	Methode	Dosis			0,001	0,0001	0,000 01		0,001	0,0001	0,000 01	
3	sc. 1 mal	0,03	·	8	$\dagger_2$	lebt	$\dagger_2$	3 : 1	·	·	·	·
6	sc. 1 mal	0,003	·	8	$\dagger_2$	lebt	lebt	3 : 2	$\dagger_2$	lebt	lebt	3:2
6	sc. I S. (5 mal)	0,03	1	8	lebt	lebt	lebt	3 : 3	·	$\dagger_2$	lebt	2:1
6	sc. I S. (5 mal)	0,003	·	8	$\dagger_2$	lebt	lebt	3 : 2	$\dagger_2$	lebt	$\dagger_4$	3:1(1)

Die nächste Tabelle bringt weitere Versuche über die Frage, in welcher Weise bei subcutaner Vorbehandlung die Impfdosen zu verteilen sind, um eine möglichst starke Wirkung zu erzielen. Wir haben soeben gesehen, daß mehrmalige Einspritzungen im Verlauf eines Tages keinen erheblichen Vorteil bieten; nunmehr haben wir periodische Impfungen in Zwischenräumen von je 7 Tagen, wie sie in der Praxis ja vielfach üblich sind, daraufhin untersucht, ob vielleicht in diesem Falle durch die gleiche Impfdosis ein verschiedener Erfolg erreicht wird, je nachdem dieselbe auf die Einzeldosen verteilt wird. Wir haben also zunächst an jedem der 3 Impftage $^1/_3$ der Gesamtdosis (die in allen Versuchen der Tab. II 0,03 Bouillonkultur betrug) auf einmal (Versuch 1), oder in 5 gleichen Dosen kurz hintereinander gegeben (3 gleiche „Serien", Versuch 3); in den beiden anderen Versuchsreihen haben wir die an den 3 Impftagen verabreichten Dosen (annähernd) im Verhältnis 1 : 2 : 4 gesteigert und diese Dosen auch hier wieder entweder auf einmal (Versuch 2) oder in 5 gleichen Injektionen pro Tag (Versuch 4) verabreicht.

Tabelle II.
Weitere Versuche, gegen Pn. Wa. durch sc. Injektionen zu immunisieren.
Virulenz des Stammes Wa. 0,000 000 01 $\dagger_2$ ip. 0,000 000 001 sc. $\dagger_5$.

Anzahl der Tiere	Vorbehandlung		Verluste	Pause in Tg.	Infektionsdosis ip.						Erfolg
	Methode	Dosis			0,1	0,01	0,001	0,0001	0,000 01	0,000 001	
6	sc. III P.	0,03	1	8	·	$\dagger_2 \dagger_2$	$\dagger_2$	$\dagger_4$ lebt	·	·	5:1(1)
6	sc. III P. st. D.	0,004 + 0,008 + 0,018	3	8	·	lebt	lebt	lebt	·	·	3:3
6	sc. III P. st. D.	desgl.	1	8	$\dagger_1$	$\dagger_1$	lebt	lebt	lebt	·	5:3
6	sc. III S.	0,03	1	8	·	$\dagger_1$lebt	$\dagger_2$	$\dagger_2$ $\dagger_2$	·	·	5:1
6	sc. III S.	0,03	4	8	·	·	·	lebt	·	lebt	2:2
6	sc. III S. st. D.	0,004 + 0,008 + 0,018	·	8	$\dagger_1$	$\dagger_2$	lebt	lebt	lebt	lebt	6:6

Obwohl ziemlich viele Tiere vor der Nachprüfung interkurrent eingingen und die Infektion nicht überall mit gleichen Dosen ausgeführt wurde, so sind doch u. E. die Unterschiede groß genug, um die gestellte Frage eindeutig zu beantworten. Ohne Steigerung der Dosis ergibt eine 3malige subcutane Schutzimpfung in 7tägigen Zwischenräumen ein sehr schlechtes Resultat, gleichviel ob die Dosen auf einmal (Versuch 1) oder geteilt in 3 Serien (Versuch 3) gegeben werden; insoweit sind die Resultate also weit schlechter als die, die wir in unseren früheren Arbeiten mit ip. Vorbehandlung erzielt haben.

Ganz anders ist der Erfolg der „steigenden Dosen", wobei es wieder keinen erheblichen Unterschied ausmacht, ob dieselben als Einzeldosen oder als „Serien" gegeben werden (Versuche 2 und 4); hier wurde in jedem Fall ein Schutz gegen 0,001 unserer hochvirulenten Kultur erzielt. Läßt man, um vergleichbare Zahlen zu erhalten, die mit der größten und die mit den beiden kleinsten Dosen infizierten Mäuse weg, rechnet also nur diejenigen zusammen, die mit 0,01—0,0001 infiziert wurden, so sind in Versuch 1 und 3 (gleichbleibende Impfdosen) zusammen von 11 Mäusen 3, in Versuchen 2 und 4 (steigende Dosen) dagegen von 9 Mäusen 7 geschützt gewesen.

Im Anschluß an das früher Gesagte nehmen wir an, daß bei subcutaner Impfung ein genügender „Ictus immunisatorius" nur durch starke Steigerung der Impfdosen in angemessenen Zwischenräumen hervorgerufen wird.

Dieses Ergebnis erscheint uns immerhin beachtenswert, indem es wieder einen neuen Beleg für die schon in unserer vorhergehenden Arbeit ebenso wie in den Versuchen *Yoshiokas* beobachtete Erscheinung liefert, daß bei der Immunisierung gegen die von uns studierten Erreger unter

Umständen schon anscheinend unbedeutende Änderungen des Impfverfahrens genügen, um einen ganz anderen Erfolg hervorzubringen. Diese Verhältnisse verdienen weiter untersucht zu werden. Unsere Beobachtungen stellen nur einen Anfang dar; sie lassen sich natürlich bei der gleichen Tierart in vielfacher Weise variieren. Es wären aber auch entsprechende weitere Versuche an verschiedenen Tierarten erwünscht, wobei gleichzeitig auch der Schutzwert des Serums zu bestimmen wäre. An Kaninchen liegen bereits einige Beobachtungen über aktive Immunisierung und Serumtiter von *Cole* und *Moore*[1]) sowie von *Yoshioka*[2]) vor; ferner die bekannten Immunisierungsversuche an Affen von *Cecil* und *Blake*[3]) sowie die späteren von *Cecil* und *Steffen*[4]). Weiterhin sei auf die wichtigen Beobachtungen über Pneumokokkenschutzimpfungen am Menschen von *Cecil* und *Austin*[5]) und von *Lister*[6]) hingewiesen, wobei neben verschiedenen Modifikationen der subcutanen Schutzimpfung auch intravenöse Injektionen in größerem Maßstabe zur Anwendung kamen (*Lister*). Unsere Ergebnisse stehen insofern im Gegensatz zu denen von *Cecil* und *Austin*, als diese Autoren aus Beobachtungen an Menschen geschlossen haben, daß bei der Immunisierung gegen Pneumokokken nur die Gesamtdosis ausschlaggebend, die Verteilung auf Einzeldosen dagegen belanglos sei. Dieses Urteil gründet sich auf serologische Untersuchungen nach subcutaner Einspritzung. Wir wissen aber nicht, inwieweit die Höhe des Serumtiters dem Grade der aktiven Immunität entspricht; gerade für Pneumokokken wird (bei Mäusen und Affen) eine hohe Immunität auch ohne wesentlichen Antikörpergehalt des Blutes vielfach beobachtet.

Versuche mit intravenöser Vorbehandlung.

Zunächst haben wir in einigen Versuchen die kleinste Dosis abgetöteter Pneumokokken festzustellen versucht, die noch deutlich immunisierend wirkte. Die Nachprüfung geschah dabei immer mit einer ziemlich kleinen Dosis, 0,000 01 ip.; nur 2 Mäuse (von 26) wurden mit einer 1000 mal größeren Dosis geprüft. Das Antigen wurde in Mengen von 0,003–0,000 000 03 herab gegeben, teils auf einmal, teils in 3 gleichen Dosen entweder an einem Tage oder an 3 Tagen in 7tägigen Zwischenräumen. Aus den allerdings nicht genügend zahlreichen Versuchen ist ein deutlicher Unterschied zwischen diesen 3 Modifikationen des Verfahrens nicht zu entnehmen; immerhin bewirkte die kleinste Impfdosis

[1]) Journ. of exp. med. **26**, 537.
[2]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **97**, 386.
[3]) Journ. of exp. med. **31**, 5, 9, 657 u. 685.
[4]) Public health reports (Treasury departement), Washington 3. Nov. 1922.
[5]) Journ. of exp. med. **28**, 19. 1918.
[6]) Publ. of the South African Inst. f. med. research 1916 u. 1917; Proc. of the Transvaal Mine med. off. assoc. Januar 1924.

Tabelle III.
Versuche, durch iv. Injektionen gegen den Pn. Wachholz mit totem Impfstoff zu immunisieren.

Virulenz des Pn. Wa. 0,000 000 1 †₂ ip. bei 4 Tieren der ersten Rubrik, bei allen anderen 0,000 000 001 ip. †₂.

Anzahl der Tiere	Vorbehandlung		Verluste	Pause in Tagen	Infektionsdosis ip.		Erfolg
	Methode	Gesamtdosis			0,01	0,000 01	
4	iv. 1 mal am Tage	0,003	·	8	·	4 leben	4 : 4
2	desgl.	0,000 3	2	8	·	·	·
4	desgl.	0,000 03	1	8	·	3 leben	3 : 3
2	desgl.	0,000 003	·	8	·	1 lebt †₂	2 : 1
2	desgl.	0,000 000 3	·	8	·	†₂ †₂	2 : 0
2	iv. 3 mal am Tage	0,003	·	8	·	2 leben	2 : 2
2	desgl.	0,000 03	·	8	·	2 leben	2 : 2
2	desgl.	0,000 000 3	·	8	·	†₃ †₄	2 : 0 (2)
2	iv. 3 Perioden	0,000 3	·	8	†₂	lebt	2 : 1
2	desgl.	0,000 003	·	8	†₂	†₂	2 : 0
2	desgl.	0,000 000 03	1	8	·	†₂	1 : 0

entsprechend 0,000 000 3 abgetöteter Bouillonkultur eine zweifellose Verzögerung des Todes der beiden so behandelten Tiere, wenn sie auf 3 Injektionen an einem Tage verteilt wurde, nicht aber, wenn sie auf einmal gegeben wurde. Bei den „periodischen" Impfungen wurde dieselbe Dosis nicht verwendet, sondern nur die 10 mal größere; diese hatte aber (an 1 Maus) keinen Erfolg. Bei der geringen Zahl der Versuche ist es nicht ausgeschlossen, daß diese Differenzen des Erfolges auf Zufall beruhen. Steigende Dosen haben wir intravenös nicht versucht.

Wenn wir hiernach dahingestellt lassen müssen, inwieweit bei iv. Vorbehandlung durch eine bestimmte Verteilung der Dosen ein besonders guter Erfolg möglich ist, so geht aus der Tabelle jedenfalls die bemerkenswerte Tatsache hervor, daß bereits sehr kleine Antigenmengen eine gute Immunität ergeben, und zwar auch bei *einmaliger Einspritzung. Gegen die gewählte Infektionsdosis von 0,000 01 schützte die iv. Vorbehandlung mit 0,003—0,000 03 Impfstoff (berechnet auf das ursprüngliche Volum der Bouillonkultur) in jedem Falle, die 10 fach kleinere Dosis ergab bei einem von 3 Tieren einen Schutz, die 100 fach kleinere, wie schon erwähnt, bei 2 Tieren verzögerten Tod.*

Nach unseren früheren Versuchen war anzunehmen, daß größere Impfdosen noch besseren Erfolg haben würden. Ich habe daher in der nächsten Versuchsreihe (Tab. IV) einer Anzahl von Mäusen 0,03 Impfstoff in einer Dosis iv. eingespritzt und von diesen Tieren täglich einige mit abgestuften Dosen ip. infiziert, um den ersten Eintritt der Immunität und die Höhe derselben festzustellen.

Tabelle IV.

Vorbehandlung iv. 0,03, eine Injektion. Prüfung ip.

Infektionsdosis ip.	Prüfung ip.					
	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag
0,1	·	·	·	·	†2	lebt
0,01	·	·	·	lebt	†1	†2*)
0,001	·	·	†2	lebt	lebt	lebt
0,000 1	·	†2	†2	lebt	lebt	·
0,000 01	·	†2	†2	lebt	·	·
0,000 001	†2	†2	†2	lebt	·	·
0,000 000 1	†2	†2	lebt	lebt	·	·
0,000 000 01	†2	†2	lebt	·	·	·
0,000 000 001	†2	†2	·	·	·	·

*) Diese Maus wog nur 11 g, die mit der 10fach größeren Dosis infizierte und gerettete dagegen 24 g.

Virulenz dauernd. 0,000 01 †1–2
0,000 000 1 †1–2
0,000 000 01 †2
0,000 000 001 †2

Es zeigt sich, daß die Tiere während der beiden ersten Tage auch für die kleinste tödliche Dosis voll empfänglich waren, während sie am 3. Tage nach der Vorbehandlung gegen kleine, am 4. Tage dagegen schon gegen ganz große Dosen geschützt waren. Die Immunität tritt also sehr schnell ein und erreicht wahrscheinlich schon am 4. Tage ihren Höhepunkt, auf dem sie etwa bis zum 6. Tage bleibt. An welchem von diesen Tagen sie am höchsten ist, können wir nach diesen Versuchen allerdings nicht entscheiden. Einmal vertrug ein Tier (am 6. Tage) sogar 0,1 Kultur.

Versuche mit ip. Schutzimpfung.

Zum Vergleich habe ich entsprechende Versuche mit *eintägiger intraperitonealer Vorbehandlung* gemacht, und zwar mit derselben Antigenmenge von 0,03; diese Menge wurde aber, entsprechend *Yoshiokas* und unseren Erfahrungen bei ip. Vorbehandlung, auf 5 Dosen verteilt. Hier haben wir die Versuche bis zum 13. Tage fortgesetzt.

Bei ip. Vorbehandlung zeigte sich ebenso wie bei der iv. in den ersten beiden Tagen gar keine, am 3. Tage dagegen bereits eine starke Immunität. Daß hier der Schutz nicht so schnell eintritt wie nach iv. Vorbehandlung, zeigt jedoch der Vergleich am 4. und 5. Tage; während die iv. behandelten Tiere dann bereits auf dem Höhepunkt waren, wurde dieser nach ip. Behandlung erst am 6. oder 7. Tage erreicht. Am 7. Tage vertrug eine Maus 0,1 Kultur; der Erfolg blieb also nicht hinter dem der iv. Einspritzung zurück. Deutlich ist trotz der geringen Zahl der zu späterer Zeit geprüften Tiere, daß die Immunität sehr schnell

abklingt; sie ist am 9. und 13. Tage bereits stark gesunken. In einem 2. Versuch, der in der Tab. V nicht mit aufgenommen ist, ergab sich ein ähnliches zeitliches Verhalten. Hier trat ebenfalls die Immunität zuerst am 3. Tage auf, am 4. und ebenso am 14. Tage war sie aber höher als in dem soeben besprochenen Versuch. Auch in einigen früheren Versuchen von mir waren Mäuse nach 14 Tagen noch gut immun (gegen 0,0001 und 0,00001). Sicher ist jedoch, daß die Pneumokokken-

Tabelle V.

Prüfung von 44 gleichzeitig immunisierten Mäusen mit abgestuften Infektionsdosen.
ip. Immunisierung: 0,03 am ersten Tage, auf 6 Dosen verteilt.

Infektionsdosis	1.Tag	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.
0,1	·	·	·	$\dagger_1$	$\dagger_1$	·	lebt	·	$\dagger_1$	·	·	·	·
0,01	·	·	·	$\dagger_1$	$\dagger_1$	lebt	$\dagger_1$	·	$\dagger_1$	·	·	·	·
0,001	·	·	·	$\dagger_2$	$\dagger_2$	lebt	lebt	·	$\dagger_3$	·	·	·	$\dagger_2$
0,000 1	·	·	lebt	$\dagger_4$	lebt	lebt	lebt	·	lebt	·	·	·	$\dagger_2$
0,000 01	·	·	lebt	lebt	lebt	$\dagger_2$	lebt	·	·	·	·	·	lebt
0,000 001	$\dagger_2$	$\dagger_2$	lebt	lebt	lebt	lebt	lebt	·	·	·	·	·	·
0,000 000 1	$\dagger_2$	$\dagger_2$	lebt	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·
0,000 000 01	$\dagger_2$	$\dagger_2$	lebt	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·
0,000 000 001	$\dagger_2$	$\dagger_2$	lebt	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·

immunität bei Mäusen schnell eintritt und auffallend schnell wieder absinkt, das zeigen bereits meine früheren Versuche sowie die von *Yoshioka*. Es ist wahrscheinlich, daß das zum Teil eine Eigentümlichkeit der gewählten Tierart ist. Hierfür sprechen die gleichzeitig mit dieser Arbeit veröffentlichten Beobachtungen von *Tsunekawa*, wonach auch die Immunität gegen Typhus bei Mäusen sehr schnell erlischt, viel schneller als z. B. bei Meerschweinchen; ebenso tritt sie auch schneller ein.

Versuche, Mäuse gegen möglichst hohe Dosen von Pneumokokken zu immunisieren.

Obwohl es in einzelnen Fällen sowohl durch iv. wie ip. Vorbehandlung gelang, Mäuse gegen die außerordentlich hohe Dosis von 0,1 maximal virulenter Kultur zu schützen, habe ich doch versucht, die Immunität noch höher zu treiben. Dazu wandte ich dieselben Verfahren wie in der vorhergehenden Arbeit an, nämlich in 4—5tägigem Intervall, steigende ip. Injektionen entweder von lebender oder toter Kultur.

In Tab. VI wurden die aus vorhergehenden Versuchen überlebenden Mäuse teils mit lebenden (5 Mäuse), teils mit abgetöteten Pneumokokken (11 Mäuse) in verschiedener Weise schnell „hochgetrieben". In den meisten Fällen gelang es, sie auf diese Weise gegen Dosen von 0,1 bis 0,2—0,4 zu schützen; die Immunität war also durchschnittlich noch höher als in den vorangegangenen Immunisierungsversuchen. Dabei zeigte sich

Tabelle VI.

Weiterbehandlung der überlebenden Tiere aus den vorangegangenen Versuchen nach überstandener Infektion.

A und B wurden mit lebenden weiterinfiziert, C. bis F. mit toten bis zur Prüfung mit lebenden Kokken, welche Injektionen jeweils durch l. (lebend) gekennzeichnet sind. Die Weiterbehandlung und folgende Infektion geschah stets ip. Die maximal ertragenen Infektionsdosen sind **unverändert.** Virulenz des Stammes Pn. Wa. 0,000 000 001 ip. $\dagger_2$.

Gruppe	Vorbehandlung		Pause in Tg.	Infektion	Pause in Tg.	I.	Pause in Tg.	II.	Pause in Tg.	III.	Pause in Tg.	IV.	Pause in Tg.	V.	Pause in Tg.	VI.	Pause in Tg.	VII.	Pause in Tg.	VIII.	Pause in Tg.	IX.	Pause
	Methode	Dosis																					
A	iv. 1 mal am Tag	0,003	8	0,00001 ip.	4	0,0001	4	0,001	4	0,01	4	0,1	4	**0,2**	4	0,5	$\dagger_1$	.	.	.	.	.	.
	desgl.	0,00003	8	0,00001 ip.	4	0,0001	4	0,001	4	0,01	4	**0,1**	4	0,2	$\dagger_1$	.	.	.	.	.	.	.	.
	sc. III P. st. D.	0,03	8	0,01 ip.	4	0,0001	4	0,001	4	0,01	4	0,1	4	**0,2**	4	0,5	$\dagger_1$	.	.	.	.	.	.
B	iv. 3 mal am Tag	0,003	8	0,00001 ip.	4	**0,001**	4	0,1	$\dagger_1$	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	desgl.	0,003	8	0,00001 ip.	4	0,001	4	0,1	4	0,2	4	0,3	4	**0,4**	lebt	.	.	.	.	.	.	.	.
C	iv. 1 mal am Tag	0,003	8	0,00001 ip.	4	0,0001	4	0,001	4	0,01	4	0,1	4	0,1 l.	$\dagger_1$	.	.	.	.	.	.	.	.
	desgl.	0,00003	8	0,00001 ip.	4	0,0001	4	0,001	4	0,01	4	0,1	4	0,2	4	0,5	4	1,0	4	**0,1 l.**	lebt	.	.
	sc. III P.	0,03	8	0,0001 ip.	4	0,0001	4	0,001	4	0,01	4	0,1	4	0,2	4	0,5	4	1,0	4	5,0	5	**0,2 l.**	lebt
D	iv. III P.	0,0003	8	0,00001 ip.	4	0,03	4	0,1	4	0,3	4	1,0	4	**0,1 l.**	lebt	.	.	.	.	.	.	.	.
	sc. III P. st. D.	0,003	8	0,001 ip.	4	0,03	4	0,1	4	0,3	4	1,0	4	3,0	4	10,0	4	30,0	4	**0,1 l.**	lebt	.	.
	desgl.	0,003	8	0,0001 ip.	4	0,03	4	0,1	4	0,3	4	1,0	4	3,0	4	10,0	4	30,0	4	**0,2 l.**	lebt	.	.
E	iv. 3 mal am Tag	0,00003	8	0,00001 ip.	4	0,001	4	0,1	4	0,5	4	1,0	4	**0,1 l.**	lebt	.	.	.	.	.	.	.	.
	desgl.	0,00003	8	0,00001 ip.	4	0,001	4	0,1	4	0,5	4	1,0	4	5,0	5	**0,2 l.**	lebt	.	.	.	.	.	.
F	sc. 1 mal am Tag	0,003	8	0,0001 sc.	4	0,2	4	0,2	4	0,2	4	0,2	4	0,2	5	0,2	4	0,1 l.	$\dagger_1$	.	.	.	.
	desgl.	0,003	8	0,00001 sc.	4	0,2	4	0,2	4	0,2	4	0,2	4	0,2	4	0,2	4	0,2	4	0,2	4	**0,1 l.**	lebt
	sc. I S.	0,003	8	0,0001 ip.	4	0,2	4	0,2	4	0,2	4	0,2	4	0,2	4	0,2	4	0,2	4	0,2	4	**0,1 l.**	lebt

Tabelle VII.

Ergänzungsversuch zum vorigen.

Die Mäuse wurden von Anfang an ***ausschließlich*** mit schnell steigenden Mengen ***abgetöteter*** Kultur hoch immunisiert. Alle Injektionen ip.

Virulenz des Stammes Pn. Wa. 0,000 000 001 ip. †₂.

I. Impfung	Pause in Tg.	II. Impfung	Pause in Tg.	III. Impfung	Pause in Tg.	IV. Impfung	Pause in Tg.	V. Impfung	Pause in Tg.	VI. Impfung	Pause in Tg.	VII. Impfung	Pause in Tg.
0,0005	4	0,001	4	0,005	4	0,1	4	0,1 l.	lebt	•	•	•	•
0,0005	4	0,001	4	0,005	4	0,1	4	0,5	4	1,0	4	0,1 l.	lebt
0,0005	4	0,001	4	0,005	4	0,1	4	0,5	4	1,0	4	0,2 l.	$\dagger_3$

die Weiterbehandlung mit toter Kultur, wobei freilich größere Dosen gegeben wurden, annähernd ebenso wirksam wie die mit lebenden Kokken; das entspricht den in meiner ersten Arbeit mitgeteilten Beobachtungen.

Da jedoch alle Tiere der Tab. VI vor der „Hochtreibung" einmal lebende Kulturen erhalten hatten, habe ich 3 Mäuse in ähnlicher Weise ausschließlich mit toter Kultur behandelt (Tab. VII); 2 davon vertrugen 0,1 lebender Kultur, während die dritte nach 0,2 mit starker Verzögerung starb. Also gelingt ein solches „Hochtreiben" der Immunität auch bei ausschließlicher Verwendung toter Kultur in verhältnismäßig kurzer Zeit und stellt an sich ein ausgezeichnetes Immunisierungsverfahren dar. Einige hochgetriebene Tiere wurden getötet, ihr Serum zeigte im Tierversuch keine schützenden Eigenschaften, wie des Näheren in der gleichzeitig von *Neufeld* und *Meyer* erscheinenden Arbeit mitgeteilt wird.

Dafür, daß die Immunität nach solcher Behandlung auch länger vorhält als nach kurzdauernder Immunisierung, spricht folgender Versuch: 2 Mäuse aus Tab. VI und 1 Maus aus Tab. VII wurden 6 Wochen nach der letzten Injektion mit 0,0001 bzw. 0,000 01 und 0,000 001 hochvirulenter Kultur infiziert; alle 3 überlebten die Infektion. Eine Steigerung der Immunisierungsdosen scheint dabei keine Rolle zu spielen, denn 2 von den Tieren waren mit stets gleichbleibenden Dosen (0,2) vorbehandelt worden, sie ist aber für eine schnelle Erzielung guter Immunität von Wichtigkeit, wie aus einem Vergleich der Gruppe E und F Tab. VI hervorgeht.

Versuche zur subcutanen Immunisierung gegen Streptokokken.

Wir haben gegen Streptokokken auf dieselbe Weise wie gegen Pneumokokken zunächst durch subcutane Einspritzungen toter Kultur zu immunisieren versucht. Die Vorbehandlung geschah teils durch mehrfache Einspritzungen („Serienbehandlung") innerhalb eines Tages, teils durch 3 in Zwischenräumen von 7 Tagen erfolgende periodische Injektionen unter Verwendung von Gesamtdosen von 0,3—30,0. Zur

Nachprüfung wurden die Tiere nach 7 Tagen teils subcutan, teils ip. mit Dosen von 0,1 bis herab zu 0,000 000 1 ccm infiziert. Trotz Verwendung periodischer Methoden mit Unterteilung der Tagesdosis („3-Serienmethode") und trotz Verwendung großer Mengen an Impfstoff haben wir nicht ein einziges von 26 Tieren schützen können. Dazu sei bemerkt, daß dasselbe Antigen zu ip. und iv. Immunisierungsversuchen mit Erfolg verwendet wurde. Das Resultat ist auffallend

Tabelle VIII.

Immunisierung von Mäusen gegen Streptokokkus Aronson durch sc. Injektionen mit im Dampftopf abgetöteten Impfstoff.

Bezeichnungen wie in den Pn.-Versuchen, siehe Tab. I.
Virulenz des Str. Ar. 0,000 000 001 ip. $\dagger_2$ und sc. $\dagger_4$.

Anzahl der Tiere	Vorbehandlung		Verluste	Pause in Tagen	Infektionsdosis ip.						Erfolg	Infektionsdosis sc.						Erfolg
	Methode	Dosis			0,1	0,001	0,000 1	0,000 01	0,000 001	0,000 000 1		0,1	0,001	0,000 1	0,000 01	0,000 001	0,000 000 1	
6	sc. I S.	0,3	·	7	·	·	·	$\dagger_1$	$\dagger_2$	$\dagger_5$	3:0(1)	·	·	·	$\dagger_2$	$\dagger_7$	$\dagger_1$	3:0(1)
6	sc. 3 P.	0,3	·	7	·	·	$\dagger_1$	$\dagger_1$	·	·	2:0	·	$\dagger_2$	$\dagger_2$	$\dagger_2$	·	·	3:0
6	sc. III S.	0,3	·	7	$\dagger_1$	$\dagger_1$	·	$\dagger_1$	·	·	3:0	$\dagger_1$	$\dagger_2$	·	$\dagger_2$	·	·	3:0
6	sc. III S.	3,0	·	7	·	$\dagger_1$	·	$\dagger_1$	·	·	2:0	·	$\dagger_2$	·	$\dagger_1$	·	·	2:0
6	sc. III S.	30,0	·	7	$\dagger_1$	$\dagger_1$	·	$\dagger_1$	·	·	3:0	·	$\dagger_1$	·	$\dagger_2$	·	·	2:0

schlecht. Indessen auch bei Pneumokokken waren die Ergebnisse mit denselben subcutanen Methoden recht mangelhaft; aus meiner ersten Arbeit ist aber bekannt, daß die Immunisierung gegen Streptokokken viel schwerer gelingt. Gute Resultate ergab die *subcutane* Impfung gegen Pneumokokken nur bei *steigenden Dosen* (s. Tab. II); diese haben wir bisher bei Streptokokken noch nicht versucht.

Versuche mit intravenöser Vorbehandlung bei Streptokokken.

Die folgenden Versuche zeigen unsere Bemühungen, auf iv. Weg das Streptokokkenantigen zur Wirkung zu bringen.

Alle eintägigen Methoden versagten, trotzdem wir wiederum große Dosen bis zu 3,0 und Unterteilung der Tagesdosis in 3 Injektionen verwendet haben. Nur 2 von 16 Tieren überlebten. Behandelten wir dagegen die Tiere in 3 Perioden mit 7 Tagen Intervall, so war der Erfolg mit einem Male ein ganz anderer: es erwiesen sich sämtliche (5) Tiere gegen eine Infektion mit 0,000 01 bzw. 0,000 1 ccm geschützt. Daß derartig periodisch vorbehandelte Mäuse auch gegen größere Infektionsdosen geschützt sind und daß dieser Schutz regelmäßig auftritt, zeigen die unten in Tab. XI mitgeteilten Versuche. Das beweist wiederum, welchen Einfluß die zeitliche Verteilung der Impfdosis haben kann.

Tabelle IX.

Immunisierung von Mäusen gegen Str. Aronson durch iv. Injektion im Dampftopf abgetöteten Impfstoffs.

Virulenz des Stammes Str. Aronson 0,000 000 001 ip. †$_2$.

Anzahl der Tiere	Vorbehandlung		Verluste	Pause in Tagen	Infekt.-Dosis ip.		Erfolg
	Methode	Dosis			0,000 1	0,000 01	
2	iv. 1 mal am Tage	3,0	·	7	†$_1$	†$_1$	2 : 0
2	desgl.	0,03	·	7	†$_2$	†$_2$	2 : 0
2	desgl.	0,000 3	·	7	†$_1$	†$_2$	2 : 0
2	desgl.	0,000 003	·	7	†$_1$	lebt	2 : 1
2	iv. 3 mal am Tage	3,0	·	7	†$_1$	†$_2$	2 : 0
2	desgl.	0,03	·	7	lebt	†$_2$	2 : 1
2	desgl.	0,000 3	·	7	†$_1$	†$_1$	2 : 0
2	desgl.	0,000 003	·	7	†$_1$	†$_2$	2 : 0
2	iv. 3 Perioden	3,0	1	7	·	lebt	1 : 1
2	desgl.	0,03	·	7	lebt	lebt	2 : 2
2	desgl.	0,000 3	1	7	·	lebt	1 : 1
2	desgl.	0,000 003	1	7	·	lebt	1 : 1

Ferner bestätigen die Versuche unsere frühere Beobachtung, daß der tierische Organismus — zum mindesten bei der Maus — auf das Antigen der Streptokokken viel schwerer anspricht als wie auf das Antigen der Pneumokokken. Offenbar ist zur Erzielung einer guten Streptokokkenimmunität eine Sensibilisierung der die Immunstoffe liefernden Zellen durch eine 1. Injektion unbedingtes Erfordernis.

Versuche, gegen hohe Dosen von Streptokokken zu immunisieren.

Ebenso wie bei Pneumokokken habe ich auch bei Streptokokken versucht, durch schnell steigende, in Zwischenräumen von 4 Tagen gegebene ip. Einspritzungen abgetöteter Kultur die Immunität hochzutreiben. Wie die folgenden beiden Tabellen zeigen, gelang dabei mehrfach ein Schutz gegen 0,1—0,2 der hochvirulenten Kultur Aronson. Diese Methode dürfte dem Prinzip nach für die Praxis von besonderer Bedeutung sein.

Tabelle X.

Weiterbehandlung der überlebenden Tiere aus dem vorigen Versuch ip. mit schnell steigenden Dosen abgetöteter Kultur.

Virulenz des Stammes Str. Ar. 0,000 000 001 ip. †$_2$.

Art der Vorbehandlung		Pause in Tg.	Infektion	Pause in Tg.	I. Impfung	Pause in Tg.	II. Impfung	Pause in Tg.	III. Impfung	Pause in Tg.	IV. Impfung	Pause in Tg.	V. Impfung	Pause in Tg.	VI. Impfung	Pause in Tg.	VII. Impfg.
Methode	Dosis																
iv. III P.	3,0	8	0,00001	4	0,005	4	0,01	4	0,05	4	1,0	4	0,1 l.	lebt	·	·	·
iv. III P.	0,03	8	0,00001	4	0,005	4	0,01	4	0,05	4	1,0	4	5,0	4	0,2 l.	lebt	·
iv. III P.	0,000 3	8	0,00001	4	0,005	4	0,01	4	0,05	4	1,0	4	5,0	4	10,0	4	0,5
iv. III P.	0,000 003	8	0,00001	4	0,005	4	0,01	4	0,05	4	1,0	4	5,0	4	10,0	4	0,5

Tabelle X a.

Parallelversuch mit ungebrauchten Tieren.

Vorbehandlung ***ausschließlich*** mit abgetöteter Kultur.

I. Impfung	Pause in Tg.	II. Impfung	Pause in Tg.	III. Impfung	Pause in Tg.	IV. Impfung	Pause in Tg.	V. Impfung	Pause in Tg.	VI. Impfung	Pause in Tg.	VII. Impfg.	Pause in Tg.
0,005	4	0,01	4	0,05	4	1,0	4	**0,1 l.**	lebt	.	.	.	.
0,005	4	0,01	4	0,05	4	1,0	4	5,0	4	**0,2 l.**	lebt	.	.
0,005	4	0,01	4	0,05	4	1,0	4	5,0	4	10,0	4	0,3 l.	$\dagger_3$ aufgefressen
0,005	4	0,01	4	0,05	4	1,0	4	5,0	4	10,0	10	0,3 l.	$\dagger_1$
0,005	4	0,01	4	0,05	4	1,0	4	5,0	4	10,0	14	0,3 l.	$\dagger_1$

Versuche mit Streptokokkenimpfstoff, der bei verschiedener Temperatur abgetötet war.

Kürzlich hat *Tani*[1]) die Frage untersucht, ob verschiedene Abtötungstemperaturen und verschieden lange Erhitzung einen merklichen Einfluß auf die Wirksamkeit des Pneumokokkenantigens ausübt. Er hat in einigen Fällen schlechten Schutz bekommen, wenn noch einige lebende Keime in dem Pneumokokkenimpfstoff vorhanden waren, die Abtötung sich also als unvollkommen herausstellte; guten Schutz dagegen in allen Immunisierungsversuchen, welche Temperatur er auch benützte, sofern alle Keime wirklich tot waren. Nur ein einziger Impfstoff, der 12 Tage lang je 1 Stunde lang bei 100° im Dampftopf gehalten wurde,

Tabelle XI.

Versuche, Mäuse mit verschiedenartig abgetötetem Impfstoff gegen Str. Aronson zu immunisieren.

Die Behandlung geschah stets durch 3malige intravenöse Einspritzung in Zwischenräumen von einer Woche.

Virulenz des Stammes Str. Ar. 0,000 000 001 ip. $\dagger_2$. $^{10}/_1$ heißt 10 ccm Kultur sind auf 1 ccm eingeengt.

Art des Impfstoffs	Gesamt-Dosis	Pause in Tagen	Infektionsdosis			Erfolg
			0,001	0,000 01	0,000 000 1	
$^{10}/_1$ 100° 30 Min.	0,3	8	lebt	lebt	.	2 : 2
$^{100}/_1$ 60° $1^1/_2$ Std.	0,3	8	lebt	lebt	lebt	3 : 3
$^{10}/_1$ 55° 3 Std.	0,3	8	lebt	lebt	lebt	3 : 3
$^{10}/_1$ 45° $3^1/_2$ Std.	0,3	8	lebt	lebt	.	2 : 2
$^{10}/_1$ 100° 12 Std.	0,3	8	lebt	lebt	lebt	3 : 3
$^{10}/_1$ 45° 24 Std.	0,3	8	lebt	lebt	lebt	3 : 3
$^{10}/_1$ 45° 24 Std. + 100° 30 Min.	0,3	8	lebt	lebt	lebt	3 : 3
$^{10}/_1$ 100° 30 Min. + 45° 24 Std.	0,3	8	lebt	lebt	.	2 : 2

[1]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **103**, 204. 1924.

zeigte schlechten Schutz. In Ergänzung zu diesen Versuchen habe ich Streptokokken auf verschiedene Weise bei 45°, 55°, 60°, 100°, und zwar zwischen 30 Min. und 12 Stunden erhitzt und den so gewonnenen Impfstoff nach dem in dem früheren Versuch (Tab. IX) bewährten Verfahren einer 3maligen periodischen iv. Einspritzung angewendet.

Wie die Tabelle zeigt, ergaben alle Versuche guten Schutz; es starb nicht ein einziges Tier. Im Abtötungsversuch erwies sich der Impfstoff schon nach 2 Min. bei 100°, nach 30 Min. bei 55°, aber erst nach $3^1/_2$ Stunden bei 45° als völlig abgetötet; nach 3 Stunden wuchsen bei 45° noch 5 schwach hämolytische Streptokokkenkolonien auf der Blutplatte und auch die entsprechende Serumbouillon war positiv. Es besteht kein Zweifel, daß in allen meinen Streptokokkenversuchen der Impfstoff völlig abgetötet war. Einen Einfluß der Temperatur habe ich nicht wahrnehmen können. Sogar 12 Stunden lang auf 100° erhitzter Impfstoff zeigte sich wirksam. Ich halte es daher für möglich, daß in *Tani's* analogem Pneumokokkenversuch der Verlust an Wirksamkeit nicht dem Abtötungsverfahren als solchem zur Last gelegt zu werden braucht, sondern dem zeitlichen Intervall von 12 Tagen. Allerdings habe ich nur mit *einer*, und zwar einer großen Impfstoffdosis gearbeitet, die nach den oben in Tab. IX mitgeteilten Versuchen das 100000fache Multiplum der kleinsten immunisierenden Dosis darstellt. Daher ist es nicht ausgeschlossen, daß in meinen Versuchen eine gewisse Schädigung des Antigens erfolgt sein kann, die sich dann bemerkbar gemacht hätte, wenn die benutzten Antigendosen an der Grenze des Wirksamen gestanden hätten.

In den letzten beiden Reihen habe ich Impfstoff 24 Stunden lang auf 45° erhitzt und dann nachträglich noch kurze Zeit mit 100° behandelt, ebenso umgekehrt, ohne daß ein Einfluß zu beobachten war.

Als praktisch am brauchbarsten hat sich mir die kurzfristige Sterilisierung von 20—30 Min. im Dampftopf bewährt. Sie bietet vor allem die nicht zu unterschätzende Gewißheit, daß auch das Gefäß und sein Verschluß mit sterilisiert wird und man nicht Gefahr läuft, wie bei der Abtötung im Wasserbad am Rande bei der Herausnahme des Impfstoffes einen lebenden Keim mitzunehmen, wie es trotz aller Vorsicht dennoch einige Male vorgekommen ist.

Aus diesen Versuchen geht nebenbei aber auch die große Zuverlässigkeit der Immunisierung gegen Streptokokken hervor. Alle 21 infizierten Tiere überlebten, und zwar 8 darunter die Infektion von 0,001 ccm.

Schlußsätze.

1. Subcutane Immunisierung mit abgetöteten Pneumokokken ergibt bei Mäusen eine hohe Immunität (Schutz gegen 0,001—0,01 maximal virulenter Kultur), wenn steigende Dosen in Zwischenräumen von

7 Tagen eingespritzt werden. Mehrmalige Einspritzungen in kurzen Zwischenräumen im Verlauf eines Tages erwiesen sich, im Gegensatz zu den Erfahrungen *Yoshiokas* mit ip. Behandlung, nicht als vorteilhaft.

2. Subcutan vorbehandelte Mäuse sind ebenso wie peritoneal vorbehandelte besser gegen ip. als gegen subcutane Infektion geschützt; dies spricht gegen die Annahme einer örtlichen Immunität.

3. Bei intravenöser Injektion schützte eintägige Behandlung mit sehr kleinen Dosen von Impfstoff, bis herab zu 0,000 03 abgetöteter Bouillonkultur regelmäßig, bis zu 0,000 003 zuweilen gegen die 1000- bis 10 000fach tödliche Dosis lebender Kultur, die 10fach kleinere Impfdosis ergab noch eine Verzögerung der Infektion.

4. Bei den Versuchen, Mäuse durch subcutane Einspritzung gegen Streptokokken zu immunisieren, wurde das bei Pneumokokken am besten bewährte Verfahren der periodischen Einspritzung steigender Dosen bisher nicht versucht. Gleichbleibende Dosen ergaben bei verschiedener Art der Anwendung keinen Erfolg.

5. Bei iv. Einspritzung von Streptokokken ergab (im Gegensatz zu den Erfahrungen bei Pneumokokken) eine eintägige Behandlung fast niemals, eine periodische Behandlung mit 3 Impfungen in 7tägigem Intervall dagegen ausgezeichneten Erfolg; dann schützten auch ganz kleine Impfdosen entsprechend 0,000 003 Bouillonkultur.

In Übereinstimmung mit meinen früheren Versuchen ergibt sich, daß die Immunität gegen Streptokokken im allgemeinen denselben Gesetzen folgt wie die gegen Pneumokokken, nur daß der Erfolg bei Streptokokken noch mehr als bei Pneumokokken von der richtigen Verteilung und der Art der Applikation der Impfdosen abhängt.

6. Die Verlaufskurve der Pn.-Immunität bei Mäusen ergab bis zu 2 Tagen nach erfolgter Impfung keinen Schutz, dann rasches Ansteigen des Schutzes vom 3. Tage an bis zum 6.—7. Tag, dem Höhepunkt der Kurve, und rasches Sinken der Immunität nach diesem Zeitpunkt, Bei iv. Vorbehandlung zeigt sich ein schnellerer Anstieg zur vollen Höhe als nach ip. Impfung.

7. Durch periodische ip. Behandlung von Mäusen in kurzfristigen Intervallen von 4 Tagen mit steigenden Dosen toten Impfstoffs gelingt es, sowohl gegen Pn. wie Str. in kurzer Zeit sicheren, außergewöhnlich hohen Schutz zu erzielen.

(Aus dem Georg-Speyer-Hause zu Frankfurt a. M. — Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. *W. Kolle.*)

Versuche zur Gewinnung von trypanoziden Substanzen durch Hydrolyse von Eiweißkörpern.

Von

R. Kudicke, Ed. Strauss und **W. A. Collier.**

Den Versuchen, die den Gegenstand dieser Arbeit bilden, liegt die Annahme zugrunde, daß Trypanosomen durch Produkte des Eiweißabbaues beeinflußbar sein müßten. Folgende Tatsachen schienen uns diese Annahme zu stützen.

Durch *Laveran*, *Laveran* und *Mesnil*, *Mesnil* und *Leboeuf* u. a. ist nachgewiesen, daß normales Menschenserum und das Serum mancher Affenarten die Tsetseinfektion der Mäuse und Ratten so zu beeinflussen vermag, daß die Trypanosomen längere Zeit aus dem Blutkreislauf verschwinden. Die Wirkung des Menschenserums ist im Reagensglase nicht nachweisbar. Durch Erhitzen auf 70° läßt sie sich aufheben (*Laveran*, *Goebel*). Andere Untersuchungen haben gezeigt, daß die trypanozide Substanz des Menschenserums bei Leberkranken fehlt (*Platau*, *Rosenthal* und Mitarbeiter), daß sie an die Globulinfraktion gebunden ist (*Goebel*, *Rosenthal* und Mitarbeiter), daß ihr aber die Fähigkeit, als Antigen zu wirken, abgeht (*Rosenthal* und *Freund*). Die letztgenannten Autoren sind der Ansicht, daß der wirksame Körper im Organismus der Maus durch Abbau aus dem Globulin des Menschenserums entsteht. Als wir unsere Untersuchungen im Oktober 1922 begannen, waren die zuletzt erwähnten Tatsachen noch nicht bekannt. Wir durften aber in ihnen eine wesentliche Stütze für unsere Voraussetzungen erblicken.

Durch *Uhlenhuth*, *Hübener* und *Woithe* ist ferner gezeigt worden, daß der Verlauf der Durineinfektion von Ratten durch eine gleichzeitige Infektion mit Recurrensspirochäten, Pyocyaneus- und Paratyphus-B-Bacillen in der Weise verändert wird, daß die Tiere wesentlich länger leben als die allein mit Durine infizierten. *Trautmann* und *Daels* und neuerdings *Kudicke*, *Feldt* und *Collier* haben die Befunde bestätigt, soweit die Recurrensinfektion in Frage kommt. Über die Ursachen dieser eigentümlichen Erscheinung haben sich *Uhlenhuth* und Mitarbeiter wie auch *Daels* nicht geäußert. *Trautmann* nahm an, daß

die Trypanosomen durch Stoffe geschädigt werden, die die Recurrensspirochäten absondern. Demgegenüber haben sich *Kudicke, Feldt* und *Collier* auf den Standpunkt gestellt, daß die Schädigung auf dem Umwege über den Wirtsorganismus zustande komme. Aus Versuchen, die *Collier* demnächst veröffentlichen wird, ergibt sich, daß die Erscheinung nichts mit der Immunität zu tun hat, sondern an das Bestehen des Infektionsprozesses gebunden ist. Sie hängt aber nicht allein von der Zahl der Spirochäten ab, was doch der Fall sein müßte, wenn irgendwelche von diesen abgesonderte Stoffe oder etwa die Konkurrenz um die Nahrung die Ursache wären. *Kudicke, Feldt* und *Collier* nehmen deswegen an, daß der durch die Infektion bedingte Eiweißzerfall die Stoffe liefere, die die Trypanosomen schädigen.

Es scheint uns auch die Möglichkeit zu bestehen, daß solche Stoffe bei der unkomplizierten Trypanosomeninfektion entstehen und den Krankheitsverlauf beeinflussen. Bei gewissen Tierarten zeigt die Trypanosomeninfektion ausgesprochene Vermehrungsperioden, die durch Zeiten der Depression unterbrochen sind. Die Ursache für das temporäre Verschwinden der Parasiten sieht man gewöhnlich in den entstehenden Antikörpern. Das Krisenartige dieses Vorganges soll dadurch bedingt sein, daß die Ausschüttung der Antikörper plötzlich erfolgt. *Ritz* führt als Stütze für diese Anschauung die Rizinversuche *P. Ehrlichs* an, bei denen eine solche plötzliche Entstehung von Antikörpern in ausgesprochenem Maße nachweisbar war. Es läßt sich hiergegen einwenden, daß das Geschehen bei der künstlichen Erzeugung von Immunstoffen zu Unrecht in Parallele gesetzt wird mit dem, was sich bei einer Infektion abspielt. Zweifellos sind die quantitativen Verhältnisse nicht völlig gleichartig. In einem Falle wird ein verhältnismäßig großes Quantum von Antigen auf einmal dem Körper einverleibt, im anderen nimmt die Menge des Antigens, d. h. des Virus allmählich und stetig zu. Es ist danach nicht unwahrscheinlich, daß die Kurve der Antikörper in beiden Fällen verschieden ist, daß sie bei der Infektion wesentlich flacher ansteigt. Ein solcher Kurvenverlauf spricht nun allerdings nicht dagegen, daß die Antikörper auch die Ursache für das kritische Verschwinden der Parasiten sind, denn dazu gehört eine bestimmte Konzentration. Es besitzen aber, wie *Ehrlich, Röhl* und *Gulbransen*, ferner *Braun* und *Teichmann* sowie *Ritz* gezeigt haben, die Trypanosomen in sehr ausgesprochenem Maße die Fähigkeit, sich den entstehenden Antikörpern anzupassen. Es entstehen dabei Modifikationen mit ganz neuen antigenen Eigenschaften (Rezidivmodifikationen). Man darf sich fragen, warum diese Anpassung, die nach *Rosenthal* sich in sehr kurzer Zeit vollziehen kann, nicht schon eintritt, bevor die Konzentration der Antikörper einen für die Trypanosomen deletären Grad erreicht, mit anderen Worten, warum sie nicht dazu führt, daß die

Krisis ausbleibt. Auch hier war es u. E. möglich, daran zu denken, daß neben den Antikörpern noch andere Stoffe im Verlauf des Anfalls gebildet werden, die dem Leben der Trypanosomen abträglich sind.

Es ist zweifellos ganz besonders wichtig und für die Richtigkeit der gemachten Voraussetzungen allein entscheidend, das Vorhandensein solcher Stoffe *im infizierten Tier* nachzuweisen. Wir haben diesen Weg nicht beschritten. Einmal fehlte jede Möglichkeit, die vermuteten Stoffe von den im Verlauf der Infektion entstehenden Antikörpern zu trennen; zum anderen glaubten wir damit rechnen zu müssen, daß die Produkte des Eiweißzerfalls sehr schnell einem weiteren Abbau unterliegen, der ihren Nachweis unmöglich macht. Wir haben uns demgemäß zunächst auf die Frage beschränkt, ob es möglich ist, durch Abbau von Eiweiß auf chemischem Wege zu Stoffen von trypanoziden Eigenschaften zu gelangen.

Vorversuche zeigten uns, daß den einfachsten Aminosäuren, wie sie im Handel zu haben sind, eine schädigende Wirkung gegenüber Trypanosomen nicht zukommt.

Zur Gewinnung höherer Proteinabbauprodukte, d. h. solcher Substanzen, die der Klasse der sog. Albumosen und Peptone angehören, bedienten wir uns der schonenden Hydrolyse mit verdünnter Schwefelsäure. Das Ausgangsmaterial bildete in der Hauptsache ein Keratin von möglichster Reinheit, in einigen Versuchen auch Gelatine und Caseinogen (*Hammarsten*). Die Aufspaltung wurde so vorgenommen, daß das Material mit der 3—4fachen Menge einer 3proz. Schwefelsäure 4—6 Stunden in schwachem Sieden erhalten wurde. Hierauf wurde das dunkelbraun gefärbte Hydrolysat abkoliert und mit Bariumhydroxyd von der Schwefelsäure befreit. Das goldgelbe, von Schwefelsäure wie von Baryt völlig freie Filtrat wurde nunmehr eingeengt und der verbleibende braune Sirup mit der 4fachen Menge abs. Alkohols verrührt. Sowohl der Niederschlag, der im *Faust-Heim*schen Trockenapparat zu einem meist graugelben Pulver trocknete, wie das Filtrat enthielten nun gewisse Anteile der Albumosen bzw. des Peptongemisches. Das Filtrat haben wir stets unter vermindertem Druck bis zur Sirupkonsistenz eingeengt und dann gleichfalls im Faust-Heim getrocknet. Alkohollöslicher und alkoholunlöslicher Anteil waren beide gewöhnlich leicht in Wasser oder in einer Nährsalzlösung löslich und wurden nach genauer Neutralisation und unter Feststellung der Wasserstoffionenkonzentration der Lösungen zum Trypanozidieversuch in vitro verwendet. Soweit wir uns mit Hilfe von Reaktionen und fraktionierten Salzfällungen orientieren konnten, dürfen wir aussagen, daß die in 80proz. Alkohol unlöslichen Substanzen die Heterokeratose sowie gewisse Anteile der Deuterokeratosefraktion enthielten; die in Alkohol löslichen enthielten die Protokeratose, weitere Anteile der Deuterokeratosen und die alkohollöslichen Anteile der Peptone. Es versteht sich

von selbst, daß die aus 80 proz. Alkohol erhaltenen Niederschläge durch mehrfaches Wiederlösen in destilliertem Wasser und Fällen mit Alkohol soweit als irgend möglich von der alkohollöslichen Fraktion getrennt wurden. Wir haben ferner in einigen Versuchen aus dem neutralen Hydrolysat durch Totalsättigung mit Natriumsulfat bzw. Ammonsulfat die Albumosefraktion frei von Peptonen und evtl. bereits abgespaltenen Aminosäuren gewonnen und diese Albumosen selbst wieder mit 80 proz. Alkohol erschöpfend extrahiert. Aus dem albumosefreien Filtrat haben wir sodann mittels Phosphorwolframsäure die Peptone ausgefällt, auch diese mit 80 proz. Alkohol fraktioniert und zur Prüfung gebracht. Schließlich steigerten wir den Grad der Hydrolyse, indem wir Schwefelsäure in stärkerer Konzentration (bis zu 10 Volumprozenten) einwirken ließen. Das so gewonnene hydrolytische Gemisch enthielt bereits keine Albumosen mehr oder nur Spuren von solchen, recht geringe Mengen von Deuteroalbumosen (A I und A II, mehr B und C nach der Bezeichnung von *Pick*), dagegen reichlich Peptone, die wir nach der Methode von *Siegfried* durch Eisenammoniakalaunfällung dargestellt haben.

Wir prüften weiter Hydrolysate, die durch Kochen mit Bariumhydroxyd und solche, die durch Kochen mit Essigsäure gewonnen waren. In einem Versuch haben wir Serumglobulin mit Pepsinsalzsäure verdaut und das Verdauungsgemisch ebenso wie die Hydrolysate in einen alkohollöslichen und einen alkoholunlöslichen Anteil zerlegt.

Die Prüfung auf die trypanocide Fähigkeit der einzelnen Eiweißabbaustufen geschah in folgender Weise. Eine Maus, deren Blut sehr viel Trypanosomen enthielt, wurde in physiologische Salzlösung entblutet. Die Aufschwemmung wurde soweit verdünnt, daß bei mikroskopischer Betrachtung in einem Gesichtsfelde etwa 5—6 Trypanosomen enthalten waren. Von der so eingestellten Aufschwemmung wurde 1 ccm mit dem gleichen Volumen der in destilliertem Wasser gelösten Substanz gemischt, das Gemisch 1 Stunde bei 37° gehalten und dann in einer Menge von 0,5 ccm Mäusen intraperitoneal injiziert.

Als Testobjekte dienten uns ein Stamm von Mal de Caderas und mehrere Varietäten von Trypanosoma brucei. Meist haben wir uns eines Naganastammes bedient, den *Collier* gegen Bayer 205 und gleichzeitig gegen Arsenikalien gefestigt hatte. Wir hatten dabei den Vorteil, daß wir für unsere Versuche unbedenklich Mäuse verwenden konnten, die früher zu Toxizitätsprüfungen von Salvarsanpräparaten gedient hatten. In solchen Mäusen entwickelte sich der genannte Stamm stets ungehindert, während normale Stämme noch 3 Wochen nach der Einverleibung des Arsenikales durch zurückgebliebene Arsendepots beeinflußt werden können.

Zur Herstellung der Trypanosomenaufschwemmung wurde anfangs gewöhnliche sterile Kochsalzlösung von 0,85% benutzt, später kam Fleischsche Salzlösung zur Verwendung, der jedoch 1% Glucose zugesetzt wurde. Es hatte sich nämlich herausgestellt, daß auch in der genannten Salzlösung, die auf eine konstante Wasserstoffionenkonzentration von $10^{-7,5}$ eingestellt ist, die Trypanosomen ihre Beweglichkeit (nicht ihre Infektionstüchtigkeit) verlieren, während sie bei Glucosezusatz stundenlang gut beweglich bleiben (*Kudicke* und *Evers*). Eine solche Glucose-Salzmischung ermöglichte uns also schon im Reagensglase ein Urteil über Wirksamkeit oder Unwirksamkeit einer Substanz. Allerdings gilt

das nur mit Einschränkung, denn zuweilen zeigte es sich, daß bewegliche Trypanosomen doch nicht mehr lebensfähig waren, während Gemische mit unbeweglichen oder sonst sichtlich geschädigten Trypanosomen sich unter Umständen noch als infektiös erwiesen.

Die zu prüfenden Eiweißabbaustoffe wurden in sterilem destillierten Wasser, wenn nötig unter leichtem Erwärmen, meist aber kalt gelöst, so daß, wenn irgend möglich, eine 10 proz. Lösung erhalten wurde. Diese wässerigen Lösungen waren, wie die Beobachtung der in den Versuchsgemischen enthaltenen Erythrocyten ergab, in den meisten Fällen isotonisch. Wo das nicht der Fall war oder nicht erwartet werden konnte, z. B. bei dialysierten Produkten, kam an Stelle des destillierten Wassers ebenfalls Fleischsche Salzlösung zur Verwendung. Die wässerigen Lösungen, die selten neutral reagierten, wurden zunächst mit $^{n}/_{1}$-Phosphorsäure bzw. mit $^{n}/_{1}$-Natriumcarbonat gegen Normallackmuspapier neutral gemacht und dann entweder colorimetrisch oder elektrometrisch auf ihre Wasserstoffionenkonzentration geprüft. Wir haben anfangs die Bestimmung der Wasserstoffzahl nur auf colorimetrischem Wege vorgenommen, und zwar gewöhnlich derart, daß die zum Mischversuch verwendete Lösung der Substanz noch 5fach verdünnt wurde. Es war diese Verdünnung notwendig, da die kräftige braune oder dunkelgelbe Farbe der Lösungen eine direkte colorimetrische Bestimmung mit den Mischaelisschen Indicatoren ausschloß. Später haben wir, wo die uns zur Verfügung stehenden Substanzmengen es irgend gestatteten, die Bestimmung mit der Gaskette vorgenommen.

Folgende Versuche seien im einzelnen angeführt.

Tabelle I.

Substanz	Verd.	p_H		Beginn des Anfalls			Beginn d. Anfalls d. Kontrollen		
		col.	elektr.	Tier Nr.	M_a	M_b	Tier Nr.	M_a	M_b
K 51	$^1/_{20}$	$^1/_{150}$ 7,0	—	III, 185	0	0	III, 186	1	1
K 51 I F . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{100}$ 6,6	—	III, 195	0	0	III, 198	1	1
K 51 I F . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,5	—	IV, 61	3	3	IV, 66	1	1
K 51 I N . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{200}$ 6,4	—	III, 188	1	1	III, 193	1	1
K 51 II F . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,5	—	III, 197	7 tot	11 tot	III, 198	1	1
K 51 II F . .	$^1/_{20}$	—	—	IV, 2	0	0	IV, 16	1	1
K 51 II F . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,8-6,75	—	IV, 50	1	1	IV, 59	1	1
K 51 II F . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,5	—	IV, 65	5	4	IV, 66	1	1
K 51 II N . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,2	—	IV, 32	4	8	IV, 35	1	1
K 51 (8) F . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,85	—	IV, 55	2	2	IV, 59	1	1
K 51 (8) F . .	$^1/_{20}$	—	—	IV, 72	5	19 tot	IV, 76	1	1
K 51 (8) N . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,9	—	IV, 56	1	1	IV, 59	1	1
K 51 III F . .	$^1/_{20}$	—	—	IV, 71	0	28 tot	IV, 79	1	1
desgl., anderer Tryp.-Stamm	$^1/_{20}$	—	—	IV, 77	4	5	IV, 79	1	1

Bemerkungen zu Tabelle I—X. Die Zahlen in der 6., 7., 9. und 10. Spalte geben den Tag nach der Infektion an, an dem Trypanosomen im Blut erschienen. Für jeden Versuch wurden 2 Mäuse (M_a und M_b) verwendet. Eine Zahl mit der Bemerkung „tot" bedeutet, daß bis zum Tage des Todes der Blutbefund der infizierten Tiere negativ war. Die Zahl gibt in diesem Falle den Tag des Todes an

K 51 stammte aus Walfischbarten, die in 3 proz. Schwefelsäure hydrolysiert waren. Das Hydrolysat wurde neutralisiert und eingedampft und zeigte im Mischversuch gute Wirksamkeit (Tab. I). Die Lösung dieser Substanz mit Alkohol im Verhältnis 2 : 1 versetzt, ergab ein Filtrat K 51 I F und einen Niederschlag K 51 I N. In gleicher Weise wurden durch Versetzen mit Alkohol im Verhältnis 4 : 1 das Filtrat K 51 II F und der Niederschlag K 51 II N gewonnen. Aus einem Teil des hydrolytischen Rückstandes von K 51 wurde durch Auslaugen mit Wasser weiteres Rohmaterial erhalten. Die Lösung wurde mit Baryt behandelt, eingedampft und schließlich mit der 4 fachen Menge abs. Alkohols gefällt. Es entstanden so ein in 80 proz. Alkohol löslicher Anteil K 51 III F und ein unlöslicher K 51 III N.

Ein anderer Teil des hydrolytischen Rückstandes wurde mit 8 proz. Schwefelsäure weiter hydrolysiert und nach Barytbehandlung ebenfalls mit Alkohol 4 : 1 versetzt (K 51 8 F = alkohollöslicher Anteil und K 51 8 N = alkoholfällbarer Anteil).

Eine Übersicht über die Ergebnisse der mit diesen Substanzen angestellten Versuche gibt Tab. I. Wie ersichtlich waren die alkohollöslichen Substanzen 3 mal gut wirksam, 4 mal schwach wirksam und 2 mal unwirksam. Von den in Alkohol nicht löslichen Anteilen waren 2 unwirksam, 1 schwach wirksam. Es scheint hieraus hervorzugehen, daß wirksame hydrolytische Produkte (Albumosen und Peptone) in der Kälte bei den angewendeten Alkoholkonzentrationen teilweise ungelöst bleiben. Auffallend ist die Tatsache, daß ein und dieselbe Substanz in ihrer Wirksamkeit schwankt. Wie aus den Versuchen mit 51 III F hervorgeht, kann sogar ein und dieselbe Lösung, die am gleichen Tag gegenüber 2 verschiedenen Trypanosomenaufschwemmungen geprüft wird, Differenzen in ihrer Wirksamkeit zeigen. Die mutmaßlichen Ursachen für diese Erscheinung, der wir noch mehrfach begegnen, werden wir am Schlusse erörtern.

Daß eine solche Ungleichmäßigkeit in der Wirkung aber keineswegs die Regel ist, ergab eine Wiederholung des eben beschriebenen Versuchs, bei der als Ausgangsmaterial Ochsenhorn verwendet wurde. Die Hydrolyse desselben mit 3 proz. Schwefelsäure lieferte hier nach Barytbehandlung und Fällung mit Alkohol 4 : 1 ein Filtrat K 57 F und einen Niederschlag K 57 N. Ersteres war in 12 verschiedenen Versuchen gut wirksam, d. h. es tötete die Trypanosomen im Reagensglase ab. Zweimal nur zeigte es eine weniger intensive Wirkung. Der Niederschlag war 2 mal wirksam, 1 mal wirkungslos. Da im letzteren Falle die gleichzeitig geprüfte alkohollösliche Substanz ebenfalls nur eine schwache Trypanozidie erkennen ließ, darf wohl gesagt werden, daß eine Scheidung der trypanoziden Stoffe von unwirksamen Anteilen durch die Behandlung mit Alkohol hier ebenfalls nur unvollkommen gelungen war (Tab. II).

Mit der Substanz 57 F machten wir einen Verdünnungsversuch. Die Verdünnung 1 : 40 bewirkte noch Abtötung aller Trypanosomen, die halbe Konzentration wirkte sehr viel schwächer und die Verdünnungen 1 : 160 und 1 : 320 gar nicht mehr.

Tabelle II.

Substanz	Verd.	p_H		Beginn des Anfalls			Beginn d. Anfalls d. Kontrollen		
		col.	elektr.	Tier Nr.	M_a	M_b	Tier Nr.	M_a	M_b
K 57 F . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{100}$ 6,4	—	IV, 33	8 tot	11	IV, 35	1	1
K 57 F . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,9	—	IV, 57	4	4	IV, 59	1	1
K 57 F . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,8	—	IV, 87	0	14 tot	IV, 88	4	5
K 57 F . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,8	—	IV, 91	27 tot	23 tot	IV, 95	1	1
K 57 F . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,8	—	IV, 111	0	17 tot	IV, 115	1	1
K 57 F . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,8	—	IV, 117	22 tot	5	IV, 124	1	1
K 57 F . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,8	—	IV, 126	0	16 tot	IV, 131	1	1
K 57 F . . .	$^1/_{40}$	$^1/_{50}$ 6,8	—	IV, 127	18 tot	13 tot	IV, 131	1	1
K 57 F . . .	$^1/_{80}$	$^1/_{50}$ 6,8	—	IV, 128	5	4 (?)	IV, 131	1	1
K 57 F . . .	$^1/_{160}$	$^1/_{50}$ 6,8	—	IV, 129	1	1	IV, 131	1	1
K 57 F . . .	$^1/_{320}$	$^1/_{50}$ 6,8	—	IV, 130	1	1	IV, 131	1	1
K 57 F . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,75	—	IV, 153	0	0	IV, 155	1	1
K 57 F . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,4	—	IV, 189	0	0	IV, 192	1	1
K 57 F . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,8-6,9	—	V, 13	24 tot	0	V, 14	1	1
K 57 F . . .	$^1/_{20}$	—	—	V, 55	0	0	V, 56	2	1
K 57 F . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{20}$ 6,6	—	V, 90	0	20 tot	V, 93	1	2
K 57 F . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,8	—	V, 105	0	21 tot	V, 109	1	1
K 57 N . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{100}$ 6,4	—	IV, 34	0	0	IV, 35	1	1
K 57 N . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,9	—	IV, 58	1	1	IV, 59	1	1
K 57 N . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,7	—	V, 106	20 tot	0	V, 109	1	1

Ein in der Tab. II nicht aufgeführter Versuch sollte der Feststellung dienen, ob organische Substanzen, die erfahrungsgemäß die Lebensdauer der Trypanosomen im Reagensglase (gemessen an ihrer Beweglichkeit) erhöhen, imstande sind, die Wirkung der trypanoziden Stoffe abzuschwächen oder aufzuheben. Wir setzten demzufolge den Gemischen von K 57 F mit Trypanosomenaufschwemmung je $^1/_{10}$ Volumen folgender Flüssigkeiten zu: 10% Traubenzuckerlösung, 4% Traubenzuckerlösung, Meerschweinchenserum und Pferdeserum. In allen Röhrchen war die Wirkung die gleiche. Die Trypanosomen wurden abgetötet, keine einzige der mit den Gemischen infizierten Mäuse erkrankte.

Die Substanz K 57 F war noch nach 3 Monaten in der Verdünnung 1 : 20 ebenso wirksam wie vorher, auch in glucosehaltiger Lösung.

Da die Reihe der durch Hydrolyse entstehenden trypanoziden Stoffe nicht völlig deutlich von unwirksamen Bestandteilen abgetrennt werden konnte, versuchten wir durch eine Auseinanderlegung des Albumosen-

Peptongemisches die wirksamen von den unwirksamen Anteilen zu scheiden. Es handelte sich dabei auch darum, zu erfahren, ob nach einmal begonnenem Abbau alle Glieder der Abbaureihe trypanozid geworden seien oder ob gewisse Teile noch nicht oder bereits nicht mehr wirksam sind. Dieser Fragestellung sollten die Trennungsversuche und die Versuche tieferen Abbaues bis zur Totalhydrolyse entsprechen, deren Ergebnis im folgenden mitgeteilt wird.

Tabelle III.

Substanz	Verd.	pH		Beginn des Anfalls			Beginn d. Anfalls d. Kontrollen		
		col.	elektr.	Tier Nr.	M_a	M_b	Tier Nr.	M_a	M_b
K 62 α . . .	1/20	1/50 6,8	—	IV, 86	0	19 tot	IV, 88	4	5
K 62 α . . .	1/20	1/50 7,2	—	IV, 90	15 tot	11 tot	IV, 95	1	1
K 62 α . . .	1/20	1/50 6,8	—	IV, 100	4 tot	0	IV, 102	1	1
K 62 β . .	1/20	1/50 7,0	—	IV, 112	3	4	IV, 115	1	1
K 62 β . . .	1/20	1/50 7,0	—	IV, 118	0	0	IV, 124	1	1
K 62 β . . .	1/80	1/50 7,0	—	IV, 119	1	1	IV, 124	1	1
K 62 β . . .	1/160	1/50 7,0	—	IV, 120	1	1	IV, 124	1	1
K 62 β . . .	1/320	1/50 7,0	—	IV, 121	1	1	IV, 124	1	1
K 62 γ. . . .	1/20	1/50 6,6	—	IV, 113	1	1	IV, 115	1	1
K 62 γ. . .	1/20	1/50 6,8	—	IV, 122	1	1	IV, 115	1	1
K 63 α . . .	1/20	1/50 6,8	—	IV, 101	0	0	IV, 102	1	1

K 62 (Tab. III) ist ein aus Fischbein mit 3 proz. Schwefelsäure in derselben Weise wie K 51 und K 57 gewonnenes Hydrolysat. Dieses wurde mit Natriumsulfat total gesättigt und das hierbei gefällte Albumosengemisch mit 80 proz. Alkohol extrahiert. Das Filtrat (K 62 α) erwies sich in 3 Versuchen als wirksam. Der mit Natriumsulfat nicht fällbare Hydrolysatanteil, d. h. die Peptone wurden mit Phosphorwolframsäure gefällt, der Niederschlag wurde mit Baryt zersetzt und das barytfreie Filtrat mit Alkohol 4 : 1 behandelt. Die hierbei entstehende alkohollösliche Substanz (K 62 β) war 1 mal schwach, 1 mal gut wirksam, der Niederschlag (K 62 γ) in 2 Versuchen unwirksam. Wir haben also hier wirksame Albumosen in grobem Gemisch und wirksame und unwirksame Peptone. Ein Verdünnungsversuch mit K 62 β ergab, daß die Konzentration 1 : 80 bereits wirkungslos war, während 1 : 20 alle Trypanosomen tötete.

Zu dem gleichen Ergebnis wie K 62 führte der Versuch K 63 (Ausgangsmaterial Ochsenhorn), bei dem die Natriumsulfatsättigung wiederum in Alkohol 4:1 lösliche wirksame Albumosen K 63 α, die Phosphorwolframsäurefällung des mit Natriumsulfat gesättigten Filtrats wirksame Peptone lieferte; eine Trennung ist also auch hier nicht erreicht.

Zu einer deutlicheren Abtrennung wirksamer Albumosen bzw. Peptone von unwirksamen Bestandteilen führte der Versuch K 70 (Material

Fischbein). Das Hydrolysat wurde in diesem Versuch in einen mit Natriumsulfat fällbaren und in 80 proz. Alkohol löslichen Anteil und einen durch Natriumsulfat nicht fällbaren, in 80 proz. Alkohol löslichen Anteil getrennt. Sowohl ersterer, K 70 F A, wie letzterer, K 70 F B, war wirksam (Tab. IV). Hier lagen also Albumosen und Peptongemische vor. Abermalige Behandlung des Rohfiltrats K 70 F A mit Alkohol 4 : 1 lieferte noch einen Niederschlag K 70 N, der unwirksam war, also aus unwirksamen Albumosen bestand.

Tabelle IV.

Substanz	Verd.	p_H		Beginn des Anfalls			Beginn des Anfalls der Kontr.		
		col.	elektr.	Tier Nr.	M_a	M_b	Tier Nr.	M_a	M_b
K 70 F A	$^1/_{20}$	$^1/_{100}$ 7,5	—	IV, 190	0	0	IV, 192	1	1
K 70 F A	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ u. $^1/_{100}$ 6,8—7,0	—	V, 59	23 tot	0	V, 73	2 (?)	2 (?)
K 70 F B	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 7,5	—	IV, 191	0	0	V, 192	1	1
K 70 N	$^1/_{20}$	$^1/_{100}$ 7,4	—	IV, 183	2	1	V, 186	1	1

Eine weitere und wohl einwandfreiere Prüfung der Wirksamkeit der sog. Peptonfraktion, d. h. der mit Ammonsulfat nicht fällbaren Anteile der partiellen Hydrolyse gestattete die Abscheidung von Keratinpeptonen mit Hilfe der Eisenmethode von *Siegfried*, wie sie in neuerer Zeit an ähnlichem Material von *Heiduschka* und *Komm* (H. S. Zeitschr. f. physiol. Chem. **126**, S. 130; 1923) angewandt worden ist. Um dies gleich zu bemerken: das von uns gewonnene Keratopepton unterschied sich infolge der abweichenden Art der Hydrolyse in seinen Reaktionen von demjenigen genannter Autoren. Es zeigte eine starke Millonreaktion und gab eine positive Schwefelbleiprobe. Im übrigen glichen sich die Produkte. Auch unser Präparat war restlos in konzentrierter Ammonsulfatlösung löslich, enthielt also keinerlei Beimengungen von Keratosen mehr. Dargestellt wurde es aus einer mit Ammonsulfat total gesättigten klaren Keratinpeptonlösung, die durch Hydrolyse von Walfischbarten gewonnen war. In bezug auf die Fällung mit Eisenammoniakalaun und die weitere Behandlung bis zur endgültigen Fällung des Peptons mit abs. Alkohol verfuhren wir genau nach der von *Siegfried* bzw. *Heiduschka* und *Komm* gegebenen Vorschrift. Die weiße, in Wasser spielend leicht lösliche Substanz war im Mischversuch vollkommen unwirksam: dies im Gegensatz zu den aus der Keratosefraktion gewonnenen, in 80 proz. Alkohol löslichen Gemischanteilen.

Vor der Besprechung der beiden folgenden Versuche, K 85 und K 100 (Tab. V u. VI) sei erwähnt, daß unsere Albumosenlösungen jeweils auf ihr reaktives Verhalten geprüft wurden. Es ließ sich dabei mit Hilfe steigender Sättigungsgrade nach *Pick*, sowie durch Reaktion mit verdünnter Salpetersäure nachweisen, daß die wirksamen Albumoselösungen keine

Heterokeratose, wohl aber Protokeratose und die Deuterokeratosen enthielten. Zunächst ist aber bei dem nur orientierenden Charakter dieser Trennungsversuche auf diese Reaktionen kein allzugroßes Gewicht zu legen. Überhaupt ist ja eine derartige Zerlegung der Abbaureihe im chemischen Sinne durchaus fragwürdig. *Wesentlich ist für uns lediglich das biologische Ergebnis, daß durch den hydrolytischen Abbau eine Reihe von Stoffen entsteht, die in vitro trypanozid bzw. nichttrypanozid sind und bis zu einem gewissen Grade voneinander getrennt werden können.*

Tabelle V.

Substanz	Verd.	pH		Beginn des Anfalls			Beginn des Anfalls der Kontrollen		
		col.	elektr.	Tier Nr.	M_a	M_b	Tier Nr.	M_a	M_b
K 85 F . . .	$^1/_{20}$	—	$^1/_{10}$ 5,92	V, 139	0	24 tot	V, 150	2	2
K 85 F . . .	$^1/_{20}$	—	—	VI, 38	1	1	VI, 43	1	1
K 85 F . . .	$^1/_{20}$	—	$^1/_{10}$ 5,92	VI, 29	1	1	VI, 35	1	1
K 85 Nb . .	$^1/_{20}$	—	$^1/_{10}$ 6,92	V, 170	3 (?)	3 (?)	V, 175	5	4
K 85 Nb . .	$^1/_{20}$	—	$^1/_{10}$ 6,92	VI, 28	5 (?)	6	VI, 35	1	1
K 85 Nb . .	$^1/_{20}$	—	—	VI, 37	1	1	VI, 43	1	1
K 85 H . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{20}$ 6,4	—	V, 92	5	5	V, 93	1	2
K 85 H . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{100}$ 6,5	—	V, 113	32 tot	0	V, 116	1	1
K 85 H . . .	$^1/_{20}$	—	—	V, 119	1	1	V, 126	1	1
K 85 H Äther	$^1/_{20}$	$^1/_{100}$ 6,5	—	V, 95	0	0	V, 98	1 (?)	1 (?)
K 85 H „	$^1/_{40}$	$^1/_{100}$ 6,5	—	V, 96	3	3	V, 98	1 (?)	1 (?)
K 85 H „	$^1/_{20}$	$^1/_{100}$ 6,4	—	V, 114	0	5 tot	V, 116	1	1
K 85 Na . .	$^1/_{20}$	—	$^1/_{10}$ 7,03	V, 191	21 tot	21 tot	V, 196	1	1

Das Präparat K 85 H ist das aus einem Fischbeinhydrolysat (3 proz. Schwefelsäure) als Ausgangsmaterial für die folgenden Versuche gewonnene Substanzgemisch. Es war in einem Versuch schwach wirksam, in einem zweiten zeigte es gute Wirksamkeit, in einem dritten war es wirkungslos. Das gleiche Produkt war nach vollkommener Ausätherung (diese fand statt, um evtl. ätherlösliche Nebenprodukte der Hydrolyse zu beseitigen) in 2 Versuchen wirksam. Durch Alkoholfällung 4 : 1 in der Kälte wurde aus ihm ein Filtrat (K 85 F) gewonnen, das anfangs abtötend wirkte, später aber, d. h. nach 2 Monaten wirkungslos war. Der zugehörige Niederschlag entfaltete nur geringe Wirksamkeit gegenüber Trypanosomen. K 85 F ließ sich durch Dialyse nicht weiter in biologisch differente Anteile zerlegen. Der Niederschlag wurde dann mit heißem Methylalkohol erschöpfend extrahiert. Der hierbei lösliche Anteil K 85 Na war wirksam, der unlösliche K 85 Nb schwach wirksam. Aus diesem unlöslichen Anteil wurden nun die durch Totalsättigung mit Ammonsulfat fällbaren Albumosen gewonnen. Diese waren unwirksam.

Tabelle VI.

Substanz	Verd.	pH		Beginn des Anfalls			Beginn d. Anfalls d. Kontrollen		
		col.	elektr.	Tier Nr.	M_a	M_b	Tier Nr.	M_a	M_b
K 100 A_1 . .	$^1/_{20}$	—	$^1/_{10}$ 7,21	V, 194	11 tot	10 tot	V, 196	1	1
K 100 A_1 . .	$^1/_{20}$	—	$^1/_{10}$ 7,21	VI, 5	12 tot	14 tot	VI, 8	1	1
K 100 A_1 . .	$^1/_{20}$	$^1/_{200}$ 7,2	—	VI, 16	33 tot	63 tot	VI, 17	1	1
K 100 A_2 . .	$^1/_{20}$	—	$^1/_{10}$ 6,01	V, 195	0	6 tot	V, 196	1	1
K 100 A_2 . .	$^1/_{20}$	—	$^1/_{10}$ 6,01	VI, 6	14 tot	0	VI, 8	1	1
K 100 A_2 F .	$^1/_{20}$	—	$^1/_{10}$ 7,22	VI, 10	12 tot	23 tot	VI, 12	1	1
K 100 A_2 F .	$^1/_{20}$	—	—	VI, 42	12 tot	15 tot	VI, 43	1	1
K 100 A_2 F .	$^1/_{20}$	—	$^1/_{10}$ 7,43	VI, 64	0	28 tot	VI, 68	1	1
K 100 A_2 F .	$^1/_{20}$	—	$^1/_{10}$ 7,22	VI, 34	1	1	VI, 35	1	1
K 100 A_2 N_2 .	$^1/_{20}$	—	—	VI, 33	1	1	VI, 35	1	1
K 100 A_2 N_2 .	$^1/_{20}$	—	—	VI, 41	1	1	VI, 43	1	1
K 103	$^1/_{20}$	—	$^1/_{10}$ 6,06	VI, 7	27 tot	0	VI, 8	1	1

In der Versuchsnummer K 100 (Tab. VI) versuchten wir die Trennung wirksamer und unwirksamer Substanzen durch Kombination von Ammonsulfatfällung und Alkoholextraktion. Das noch schwach l-sauere Hydrolysat wurde mit Ammonsulfat total gesättigt und der Niederschlag, der die primären und sekundären Albumosen enthielt (wir bedienen uns dieser Bezeichnung der Einfachheit halber ohne jede Präjudizierung ihrer chemischen Bedeutung), wurde sorgfältig von den nichtfällbaren Peptonen durch abermaliges Umfällen getrennt und nach Lösung in destilliertem Wasser zur Dialyse gebracht. Die hierbei sich abscheidende Heterokeratose, bezeichnet K 100 A_1, erwies sich in 3 Mischversuchen als wirksam. Die bei der Dialyse in Lösung bleibenden Albumosen, d. h. also die Proto- und die Deuterokeratosen wurden zunächst mit Methylalkohol erschöpfend extrahiert. Der hierbei lösliche Anteil K 103 war wirksam (1 Versuch), der unlösliche Anteil K 100 A_2 ebenfalls (2 Versuche). Diese letztere Substanz wurde nunmehr mit Alkohol 4 : 1 umgefällt und der hierbei entstehende Niederschlag erschöpfend mit 80 proz. Alkohol ausgekocht. Die so gewonnenen löslichen Produkte waren in 3 Versuchen wirksam (K 100 A_2 F). Der bei der letzten Auskochung verbleibende, nicht sehr reichliche Rückstand K 100 A_2 N_2 war dagegen in 2 Versuchen unwirksam. Erwähnt sei hier, daß ein mit der eben erwähnten Substanz K 100 A_2 F angestellter 4. Versuch Wirkungslosigkeit ergab. Wir fanden in diesem Falle, daß die Lösung, die ausnahmsweise mehrere Tage gestanden hatte, bakteriell verunreinigt war, und führten hierauf ihre Wirkungslosigkeit zurück.

Nach dem Ausfall der bisher erwähnten Versuche hatten wir uns die Vorstellung gebildet, daß bei der Hydrolyse eines indifferenten

Hornmaterials zunächst mehr oder weniger Substanzen von trypanozider Wirksamkeit entstehen, die bei weiterem Fortschreiten der Hydrolyse den unwirksamen freien Aminosäuren Platz machen. Versuche, diese Annahme durch das Experiment zu erhärten, haben jedoch nicht das erwartete Resultat gehabt. Hydrolyse mit steigender Säurekonzentration (5 proz., 10 proz. H_2SO_4 = K 86, K 87, K 88) ergaben stets noch wirksame Produkte (Tab. VII). Dasselbe war bei einer Totalhydrolyse der Fall (K 93).

Tabelle VII.

Substanz	Verd.	pH		Beginn des Anfalls			Beginn des Anfalls der Kontrollen		
		col.	elektr.	Tier Nr.	M_a	M_b	Tier Nr.	M_a	M_b
K 86	1/20	1/400 6,4	—	V, 115	0	3 tot	V, 116	1	1
K 86	1/20	1/50 5,4	—	V, 120	5	7	V, 126	1	1
K 86	1/20	—	—	V, 141	0	0	V, 150	2	2
K 87 F . . .	1/20	1/100 6,9	—	V, 107	0	33 tot	V, 109	1	1
K 87 F . . .	1/20	1/50 5,7	—	V, 121	0	13 tot	V, 126	1	1
K 87 F . . .	1/20	—	1/10 5,85	V, 142	0	31 tot	V, 150	2	2
K 87 N . . .	1/20	1/100 6,4	—	V, 108	26 tot	30 tot	V, 109	1	1
K 87 N . . .	1/20	—	—	V, 143	21 tot	20 tot	V, 150	2	2
K 87 N gereinigt	1/20	1/50 4,6	—	V, 122	6	6	V, 126	1	1
K 88	1/20	1/50 5,2	—	V, 123	18 tot	15 tot	V, 126	1	1
K 93 F . . .	1/20	—	1/10 4,91	V, 148	0	4 tot	V, 150	2	2+W
K 93 F . . .	1/20	—	1/10 6,87	V, 172	1 tot	1 tot	V, 175	5	4

Ebenso wie mit Schwefelsäure gelang die Gewinnung trypanozider in 80 proz. Alkohol löslicher Substanzen durch Hydrolyse mittels heißer Bariumhydroxydlösung (2 proz.): K 74 I F und K 74 II F (Tab. VIII). Auch beim Lösen von Hornsubstanz durch Wasserdampf unter Druck (Erhitzung im Autoklaven) erhielten wir Stoffe von gleicher Wirkung. In einem Falle K 47 und K 47a ließ sich hierbei wirksame von unwirksamer Substanz trennen. In anderen Versuchen gelang es nicht, wenigstens nicht mit 80 proz. Alkohol.

Tabelle VIII.

Substanz	Verd.	pH		Beginn des Anfalls			Beginn d. Anfalls d. Kontrollen		
		col.	elektr.	Tier Nr.	M_a	M_b	Tier Nr.	M_a	M_b
K 74 I F. . .	1/20	1/50 6,0	—	IV, 195	0	0	IV, 200	1	1
K 74 II F . .	1/20	1/50 6,7	—	IV, 197	0	0	IV, 200	1	1
K 47	1/20	1/200 6,6	—	III, 169	18 tot	16 tot	III, 172	1	1
K 47 a . . .	1/20	—	—	III, 179	1 tot	1 tot	III, 182	1	1

Von sonstigen Proteinen wurde Caseinogen, Fibrin, Gelatine und Serumglobulin (Pferd) gespalten und geprüft. Eine durch Pepsinsalz-

säure gewonnene Verdauungslösung von Gelatine wurde mittels Alkohol 2 : 1 fraktioniert. Das Filtrat erwies sich als schwach wirksam, der Rückstand als unwirksam (G 32 F und G 32 N). Eine Hydrolyse der Gelatine mit 2 proz. Schwefelsäure lieferte schwach wirksame Substanzen im Filtrat und im Niederschlag (G 79 I F und 79 I N). Bei Hydrolyse des gleichen Materials mit 2 proz. Barytlösung erhielten wir ein schwach wirksames Filtrat und einen fast unwirksamen Niederschlag: G 79 II F und G 79 II N (Tab. IX).

Tabelle IX.

Substanz	Verd.	p_H		Beginn des Anfalls			Beginn d. Anfalls d. Kontrollen		
		col.	elektr.	Tier Nr.	M_a	M_b	Tier Nr.	M_a	M_b
G 32 F . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 7,2	—	III, 117	6	6	III, 121	1	1
G 32 N . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,8	—	III, 131	1	1	III, 134	1	1
C 64 F . . .	$^1/_{20}$	—	—	IV, 74	1	1	IV, 76	1	1
C 64 F . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,8	—	IV, 114	0	0	IV, 115	1	1
C 64 F . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 7,0	—	IV, 123	0	5	IV, 124	1	1
G 79 I F . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,6	—	V, 8	10	8	V, 14	1	1
G 79 I F . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,7	—	V, 22	5	6	V, 26	1	1
G 79 I N . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,2	—	V, 9	6	2 tot	V, 14	1	1
G 79 I N . . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 7,1	—	V, 23	3	3	V, 26	1	1
G 79 II F . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,8	—	V, 10	0	7	V, 14	1	1
G 79 II F . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,5	—	V, 24	5	0	V, 26	1	1
G 79 II N . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,2	—	V, 11	4	1	V, 14	1	1
G 79 II N . .	$^1/_{20}$	$^1/_{50}$ 6,7	—	V, 25	1	1	V, 26	1	1
Se 92 F . . .	$^1/_{20}$	—	$^1/_{10}$ 5,91	V, 146	8 tot	24 tot	V, 150	2	2
Se 92 N . . .	$^1/_{20}$	—	—	V, 147	3 tot	0	V, 150	2	2
F 127 F . . .	$^1/_{20}$	—	$^1/_{10}$ 5,95	VI, 101	2	2	VI, 103	1	1
F 127 N . . .	$^1/_{20}$	—	$^1/_{10}$ 6,03	VI, 102	1	1	VI, 103	1	1

Caseinogen, mit 2 proz. Schwefelsäure hydrolysiert, ergab nach Behandlung mit Alkohol 4 : 1 ein wirksames Filtrat C 64 F.

Fibrin: Fibrin wurde 5 Stunden im Ölbad mit 3 proz. Schwefelsäure hydrolysiert. Hierauf erfolgte Barytneutralisation, Ammonsulfatsättigung, Dialyse und Ausfällung mit Alkohol 4 : 1. Der Niederschlag F 127 N erwies sich als unwirksam, ebenso auch das Filtrat F 127 F (Tab. IX).

Wichtig erscheint uns ein Versuch mit Pferdeserumglobulin. Während eine Lösung dieses Proteins an sich vollkommen unwirksam ist, lieferte dasselbe nach der Einwirkung von Pepsinsalzsäure ein Gemisch trypanozider Substanzen (Se 92 F und N), deren Trennung durch Alkohol nicht gelang.

K 115 wurde durch schonende Hydrolyse von Walfischbarten mit 20 proz. Essigsäure hergestellt (2 Stunden im Ölbad bei 130°).

Das Hydrolysat war ganz schwach gelb, wurde im Wasserbad eingedampft und ammoniakneutralisiert. Das Filtrat wurde mit Ammonsulfat totalgesättigt: der Niederschlag bestand aus Albumosen. Diese wurden in destilliertem Wasser gelöst und dialysiert. Das durch Eindampfen des Filtrats gewonnene Produkt war fast unwirksam. Der nichtgelöste Rückstand von 115, mit 2 proz. Schwefelsäure hydrolysiert und ebenso behandelt, erwies sich als unwirksam: K 117 (Tab. X a).

Tabelle X a.

Substanz	Verd.	pH		Beginn des Anfalls			Beginn d. Anfalls d. Kontrollen		
		col.	elektr.	Tier Nr.	M_a	M_b	Tier Nr.	M_a	M_b
K 115 A . .	1/20	—	1/10 5,82	VI, 65	2	2	VI, 68	1	1
K 117 A . .	1/20	—	1/10 6,99	VI, 66	1	2	VI, 68	1	1

Im Versuch K 118 verwandten wir statt des Fischbeins und Ochsenhorns als Ausgangsmaterial Schweineborsten. Sie wurden mit 5 proz. Schwefelsäure 5 Stunden bei 170° hydrolysiert und mit Ammoniak neutralisiert. Die eingeengte, vom Neutralisationspräcipitat abfiltrierte Lösung wurde mit Ammonsulfat gesättigt. Die Albumosen wurden dann umgefällt und der Dialyse unterworfen. Die Versuche, die wir mit den hieraus auf verschiedene Weise gewonnenen Produkten anstellten, fielen so unregelmäßig aus, daß irgendein Urteil nicht zu gewinnen war. Wir verzichten daher auf eine eingehendere Darstellung und geben dafür die Ergebnisse, die wir bei Benutzung des gleichen Ausgangsmateriales im Versuche K 123 erhielten (Tab. X b).

Tabelle X b.

Substanz	Verd.	pH		Beginn des Anfalls			Beginn d. Anfalls d. Kontrollen		
		col.	elektr.	Tier Nr.	M_a	M_b	Tier Nr.	M_a	M_b
K 123 F . .	1/20	—	1/10 6,59	VI, 99	3	6	VI, 103	1	1
K 123 F . .	1/20	1/10 5,6	—	VI, 105	0	—	VI, 107	1	—
K 123 F . .	1/20	1/10 7,4	—	VI, 106	0	—	VI, 107	1	—
K 123 N . .	1/20	—	1/10 6,48	VI, 100	3	3	VI, 103	1	1
K 123 Alb$_1$.	1/20	—	1/10 7,29	VI, 70	1	1	VI, 72	1	1
K 123 Alb$_1$.	1/20	—	1/10 7,56	VI, 80	22 tot	0	VI, 82	3	3
K 123 Alb$_1$.	1/20	—	1/10 5,92	VI, 90	6	2	VI, 92	1	1
K 123 Alb$_2$.	1/20	—	1/10 7,14	VI, 71	0	19 tot	VI, 72	1	1
K 123 Alb$_2$.	1/20	—	1/10 7,20	VI, 81	19 tot	21 tot	VI, 82	3	3
K 123 Alb$_2$.	1/20	—	1/10 6,40	VI, 91	0	4	VI, 92	1	1

Das Material bei K 123 war das gleiche wie bei K 118. Jedoch wurde, was möglicherweise wichtig ist, das Hydrolysat nicht mit Am-

moniak, sondern wie gewöhnlich mit Baryt neutralisiert. Durch Totalsättigung mit Ammonsulfat wurden die Albumosen gefällt und teils im Faust-Heim (K 123 Alb_1), teils auf dem Wasserbade (K 123 Alb_2) eingedampft. K 123 Alb_1 war 1 mal unwirksam, 1 mal schwach und 1 mal gut wirksam. K 123 Alb_2 war in 3 Versuchen wirksam. 1 und 2 wurden nun gemischt und mit Alkohol 4 : 1 gefällt. Das Filtrat war 2 mal wirksam, 1 mal schwach wirksam, der Rückstand war schwach wirksam. Da bei dem letzteren Versuch auch die Wirkung des Filtrats eine geringe war, ist zu schließen, daß eine Trennung wirksamer und unwirksamer Anteile nicht gelungen war.

Tabelle X c.

Substanz	Verd.	pH		Beginn des Anfalls			Beginn des Anfalls der Kontr.		
		col.	elektr.	Tier Nr.	M_a	M_b	Tier Nr.	M_a	M_b
K 131 Alb . .	$^1/_{20}$	—	$^1/_{10}$ 6,98	VI, 117	1	1	VI, 118	1	1
K 131 F . . .	$^1/_{20}$	—	$^1/_{10}$ 8,84	VI, 120	0	17 tot	VI, 121	1	1
K 131 F . . .	$^1/_{20}$	—	$^1/_{10}$ 7,32	VI, 123	0	0	VI, 124	1	1

K 131. Aus Ochsenhornspänen wurden durch 6 stündiges Sieden mit 3 proz. Schwefelsäure im Ölbad bei 130° die „Keratosen" gewonnen. Das filtrierte dunkelrote Hydrolysat wurde mit Bariumhydroxyd bis zur schwach l-sauren Reaktion abgestumpft und das Filtrat vom Bariumsulfat (goldgelb) auf dem Wasserbad eingeengt. Die ca. 800 ccm betragende Flüssigkeitsmenge wurde nun mit Ammonsulfat gesättigt, wobei die Keratosen in Form eines dicken hellgelben Breies zur Abscheidung kamen. Diese wurden durch gutes Abpressen und durch mehrmaliges Umfällen von Pepton befreit, sodann in wenig Wasser suspendiert und der Dialyse unterworfen. Hierbei sich nicht lösende „Dysalbumosenanteile" konnten mit wenig $^n/_{10}$-Sodalösung in Lösung gebracht werden. Die Dialyse wurde fortgesetzt, bis die negative Nessler-Reaktion die völlige Freiheit der Flüssigkeit von Ammonsalz anzeigte. Die Flüssigkeit wurde sodann im Faust-Heim getrocknet. Eine Probe der Substanz, also des gesamten Keratosegemisches, erwies sich als unwirksam. Nach Wiederauflösen der Substanz in destilliertem Wasser und Fällung mit abs. Alkohol im Verhältnis 1 : 4 (80 proz.) wurde ein goldgelbes Filtrat gewonnen. Nach Verjagen des Alkohols und Eintrocknen im Faust-Heim wurde eine Substanz erhalten, die sich im Mischversuch als wirksam erwies (Tab. X c).

Aus den mitgeteilten Versuchen geht hervor, daß es gelingt, durch Hydrolyse von Eiweiß verschiedener Herkunft Stoffe zu erhalten, die im Reagensglase Trypanosomen abtöten. Diese Stoffe sind zunächst in derjenigen Fraktion der Abbaustufen nachweisbar, die man als Albumosen zu bezeichnen pflegt. Es scheint, als wenn Körper von gleicher Wirk-

samkeit sich auch unter den sog. Peptonen finden. Unter den uns zugänglichen reinen Aminosäuren haben wir sie nicht nachweisen können. Wohl aber fanden wir, daß auch ein Substanzgemisch, das durch Totalhydrolyse von Horn erhalten war, Trypanosomen im Reagensglase vernichtete. Eine genauere chemische Charakterisierung der wirksamen Stoffe gelang nicht und damit entfiel auch die Möglichkeit zu entscheiden, ob die Wirksamkeit nur einem bestimmten Körper zukommt oder gemeinsame Eigenschaft verschiedener beim Abbau entstehender Substanzen ist. Daß wir so verschiedenartige Produkte der Eiweißspaltung wirksam fanden, wie Albumosen oder die bei der Totalhydrolyse entstehenden Stoffgemische, spricht an und für sich nicht gegen die Möglichkeit, daß es sich hierbei um den gleichen Körper handelt. Denn es ist sehr wohl denkbar, daß ein solcher Körper einmal in irgendeiner Form an ein höhermolekulares Abbauprodukt gebunden ist, das andere Mal frei vorkommt. Aber, daß dem so ist, ließ sich nicht erweisen.

Wir fanden, daß trypanozid wirkende Produkte der Eiweißhydrolyse wenigstens teilweise in 80proz. Alkohol löslich sind und sich zuweilen durch diese Eigenschaft von unwirksamen Anteilen trennen lassen. Der Hitzeeinwirkung gegenüber sind sie offenbar recht widerstandsfähig. Es ist aber zweifelhaft, ob wir sie auch sonst als Körper von besonderer Stabilität betrachten dürfen. Wie aus den mitgeteilten Versuchen ersichtlich, mußten wir bei manchen der dargestellten Produkte ganz auffallende Unregelmäßigkeiten in der Wirkung gegenüber Trypanosomen feststellen. Es findet das seine Erklärung, wenn man die quantitativen Verhältnisse berücksichtigt. *Alle von uns gewonnenen Körper sind an und für sich nur schwach wirksam.* Schon die Verdünnung auf die Hälfte der von uns angewandten Konzentration schwächt die Wirkung ab. Es bleiben dann im Gemisch immer einige Trypanosomen lebensfähig, vermehren sich, einer Maus einverleibt, im Blute derselben und führen schließlich den Tod des Tieres herbei. Offensichtlich können im gleichen Sinne auch Schwankungen in der Trypanosomenzahl wirken und ebenso möglicherweise auch Schwankungen in der Empfindlichkeit der Trypanosomen. Wir haben uns zwar bemüht, diese Faktoren nach Möglichkeit auszuschalten, aber zweifellos hat man diese Dinge nicht völlig in der Hand und ihr Einfluß muß sich ganz besonders dann geltend machen, wenn die Konzentration der trypanoziden Körper aus irgendeinem Grunde geringer ist als sonst. Daß das letztere mehrfach der Fall gewesen ist, mag vielleicht am Ausgangsmaterial gelegen haben. Es ist aber zu bedenken, daß schon die Art der Darstellung für solche unregelmäßigen Ergebnisse verantwortlich gemacht werden kann. Es ist kaum möglich, die Hydrolyse in den einzelnen Versuchen völlig gleich zu gestalten. So kann trotz scheinbar übereinstimmender äußerer

Bedingungen die Zone der Eiweißspaltung, in der die meisten wirksamen Stoffe mit den von uns verwandten Methoden zu finden sind, in einem Falle gut getroffen sein, während sie in einem anderen vielleicht eben erst erreicht ist. Mehrfach haben wir den Eindruck gehabt, als ob die im Faust-Heimschen Apparat getrockneten Substanzen beim längeren Aufbewahren an Wirksamkeit einbüßten. Aber in anderen Fällen war gerade das Umgekehrte der Fall: Die Substanz schien anfangs wirkungslos zu sein, während eine Wiederholung des Versuches zweifelsfrei gute Wirkung ergab. Ist somit in den Versuchen manches unklar geblieben, so dürfen wir doch behaupten, daß dadurch das Ergebnis nicht beeinträchtigt wird, daß es nämlich möglich ist, auf dem beschriebenen Wege Stoffe zu erhalten, die in vitro in bestimmter Konzentration Trypanosomen bei der eingeschlagenen Versuchsanordnung mit Sicherheit abtöten und diese ihre Eigenschaft auch bei längerer Aufbewahrung nicht verlieren. Einen einwandfreien Beweis hierfür liefern die Versuche mit der Substanz K 57 F.

Es erhebt sich nun die Frage, inwiefern der Beweis zu erbringen ist, daß diese oder ähnliche Stoffe ihre Wirksamkeit auch im Organismus trypanosomeninfizierter Tiere entfalten. Das Experiment läßt hier im Stich. Die Substanzen sind unwirksam, wenn man sie einem kranken Tier intravenös, intraperitoneal oder subcutan einspritzt, wenigstens in der Menge von 1 ccm der Verdünnung 1 : 10 pro 20 g Maus. Sie wirken auch nicht, wenn man sie gleichzeitig an ein und derselben Stelle anwendet, an der man den Infekt setzt. Da, wie erwähnt, schon die Verdünnung genügt, um die Wirkung auch im Reagensglase stark abzuschwächen, ist es wohl naheliegend, auch hierin die Ursache für die Unwirksamkeit im Tierkörper zu suchen. Wir möchten aber nicht für ausgeschlossen halten, daß auch Bindungs- und Abbauvorgänge hierbei eine Rolle spielen können. Fehlt somit der Beweis, daß Stoffe, wie wir sie mit der Hydrolyse von Eiweißkörpern erhielten, bei der Trypanosomenerkrankung in Wirksamkeit treten, so darf eine solche Möglichkeit u. E. doch auch nicht abgelehnt werden. Sicherlich können auch schwach wirkende Substanzen den vermuteten Effekt haben, wenn sie längere Zeit im Blute kreisen oder dauernd neu ins Blut gelangen. Auch ist wahrscheinlich, daß sie ihre Wirkung dort am besten entfalten, wo ihr Entstehungsort zu suchen wäre, d. h. in den Geweben. Es sei hier daran erinnert, daß *Jaffé* 1910 durch kurzdauernde Autolyse von normalen Organen (Kaninchen, Meerschweinchen) Stoffe erhielt, die sich hinsichtlich trypanozider Wirkung, Alkohollöslichkeit und Hitzebeständigkeit ganz ähnlich verhielten wie diejenigen, über die wir oben berichteten.

Zusammenfassend möge also auf Grund vorstehender Mitteilung gesagt werden:

1. In dem durch milde Hydrolyse von Eiweißkörpern entstehenden Gemisch von „Albumosen“ und „Peptonen“ sind Anteile enthalten, die imstande sind, Trypanosomen in vitro abzutöten.

2. Möglicherweise wirken in ähnlicher Form auch Produkte des tieferen Eiweißabbaues, deren Charakterisierung bisher nicht gelungen ist.

3. Es liegt die Vermutung nahe, daß ähnliche Substanzen auch im infizierten Tierkörper gebildet werden und ihn in seinem Abwehrkampf gegen die Krankheitserreger unterstützen.

Literaturverzeichnis.

Braun, H., und *E. Teichmann*, Versuche zur Immunisierung gegen Trypanosomen. G. Fischer, Jena 1912. — *Daels, F.*, Arch. f. Hyg. **72**, 257. 1910. — *Ehrlich, P.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1891, S. 976; Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 5; Beitr. z. exper. Pathol. u. Therapie. Nobelvortrag. Akad. Verl.-Ges. Leipzig 1909. — *Ehrlich, P.*, *Röhl* und *Gulbransen*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **3**, 296. 1909. — *Goebel, O.*, Ann. de l'inst. Pasteur **21**, 882. 1907. — *Jaffé, J.*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **55**, 519. 1910. — *Kudicke, R.*, *A. Feldt* und *W. A. Collier*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **102**, 135. 1924. — *Kudicke, R.*, und *E. Evers*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **101**, 317. 1924. — *Laveran, A.*, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **134**, 735. 1902; **137**, 15. 1903; **138**, 450. 1904; **139**, 177. 1904. — *Laveran, A.*, und *F. Mesnil*, Ann. de l'inst. Pasteur **16**, 785. 1902. — *Mesnil, F.*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **72**, 408. 1912. — *Mesnil, F.* und *A. Leboeuf*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **69**, 382, 1910. — *Pick, E. P.*, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **2**, 481. 1902. — *Platau, L.*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **81**, 401. 1916. — *Rosenthal, F.*, und *Kleemann*, Berlin. klin. Wochenschr. Jg. **52**, 75. 1915. — *Rosenthal, F.*, und *M. Krieger*, Berlin. klin. Wochenschr. Jg. **58**, 382. 1921. — *Rosenthal, F.*, und *H. Nossen*, Berlin. klin. Wochenschr. Jg. **58**, 1093. 1921. — *Rosenthal, F.*, und *R. Freund*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **37**, 48. 1923. — *Ritz, H.*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **20**, H. 17. 1916. — *Trautmann, R.*, Ann. de l'inst. Pasteur **21**, 808. 1907. — *Uhlenhuth, P.*, *E. Hübener* und *Woithe*, Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte **27**, H. 2. 1907. — *Uhlenhuth, P.*, und *Woithe*, Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte **29**, H. 2. 1908.

(Aus dem Institut „Robert Koch". — Abteilung Prof. Dr. *O. Schiemann.*)

Vergleichende Versuche über die abtötende Wirkung von Trypaflavin auf Streptokokken in vitro und in vivo.

Von
Dr. Suneo Nakamura, Nagasaki.

Aus dem Laboratorium von *Hahn* sind Versuche über Abtötung von Milzbrandsporen (*Müller*), von Hühnercholerabacillen und Streptokokken (*Rodewald*) durch Sublimat, Carbolsäure und Trypaflavin veröffentlicht worden. Diese Autoren fanden eine sehr viel geringere abtötende Wirkung der genannten Desinfizientien, als bisher angenommen wurde. Der Grund für dieses Ergebnis liegt in ihrer Versuchsanordnung, wobei einerseits stets sehr große Bakterienmengen in dichten Suspensionen dem Desinfiziens ausgesetzt und andererseits das Desinfiziens durch mehrfaches Waschen mit großen Mengen Kochsalzlösung wieder entfernt wurde. So brachte *Müller* die abgeschwemmten Keime von 8 Petrischalen in 100 ccm Sublimatlösung, *Rodewald* verwendete bei Streptokokken den Bodensatz von 4—8 Bouillonkölbchen zu je 80 ccm. Es wurden dann nach Ablauf der zum Abtötungsversuch gewählten Zeit die Bakterien 3—4 mal mit 100 ccm Kochsalzlösung gewaschen und von dem gewaschenen Sediment je 3 gleiche Portionen auf 2 Mäuse und 1 Bouillonröhrchen zur Untersuchung auf lebende Keime verimpft. Auch hierbei wurden sehr große Mengen verwendet. Das Resultat war, daß sich eine Abtötung sowohl bei kultureller wie bei Prüfung im Tierversuch sehr spät und nur bei außerordentlich starken Konzentrationen zeigte, ferner, daß der Tierversuch in vielen Fällen noch eine Infektion ergab, wenn die kulturelle Aussaat nicht anging. Die betreffenden Werte für Streptokokken zeigt die nachstehende Tabelle I.

Hahn, der in einer besonderen Abhandlung die Bedeutung dieser Untersuchung besprochen hat, ist der Meinung, daß noch häufigeres Waschen wohl auch bei der kulturellen Prüfung ein positives Ergebnis gezeitigt hätte, legt aber Gewicht darauf, daß unter den gegebenen Verhältnissen die Keime sich noch für den Tierkörper gefährlich erwiesen hätten, während kulturell ihre Lebensfähigkeit nicht nachgewiesen werden konnte. *Rodewald* spricht sich auf Grund dieser Befunde dahin aus: „Man wird also auch allen bisherigen Angaben bezüglich der zur

Abtötung von Bakterien erforderlichen Konzentration und Einwirkungszeit skeptisch gegenüberstehen müssen, wenn nicht die hier befolgte Methode — ausgiebiges Waschen der desinfizierten Bakterien mit großen Flüssigkeitsmengen und der Tierversuch — zur Prüfung herangezogen wird."

Tabelle I.

Desinfektionsversuch von Rodewald (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **99**, 117).

Vgl. ferner die Tabelle bei *Hahn* (ebenda **98**, 574); in letzterer ist versehentlich die Sublimatkonzentration als 1 : 100 statt 1 : 1000 angegeben.

Das Volumen der Desinfektionslösung ist nicht angegeben, beträgt wahrscheinlich 60 ccm. Nach der Desinfektion wird 3—4 mal in Kochsalzlösung gewaschen und gleiche Portionen des gewaschenen Sedimentes im Tierversuche durch intraperitoneale Injektion in kultureller Prüfung durch Aussaat in Bouillonröhrchen geprüft. Desinfektion bei Zimmertemperatur.

Versuch	Einsaat	Konzentration des Desinfiziens	Kulturelle Prüfung	Prüfung im Tierversuch
1	Bodensatz v. 4 Streptokokkenkulturen in je 80 ccm Bouillon	1 : 1000 Sublimat	nach 15 Min. neg.	nach 60 Min. positiv
2	Bodensatz v. 8 Streptokokkenkulturen in je 80 ccm Bouillon	1 : 200 Trypaflavin	nach 48 Std. neg.	uach 48 Std. positiv

Soweit es sich um Schlußfolgerungen für die Beurteilung von Desinfektionsmitteln handelt, hat bereits *B. Lange* gewisse Einwände geltend gemacht. Die Untersuchungen gehen von der Annahme aus, daß es in jeder Bakterienkultur — abgesehen von den Sporen — einige außerordentlich resistente Keime gäbe und daß diese nur bei der geschilderten Versuchsanordnung, wenn man sehr große Bakterienmengen verwendet, nachweisbar wären. Die Existenz solcher resistenten Keime ist aber nicht erwiesen, andererseits birgt aber, wie *Lange* gezeigt hat, eine Versuchsanordnung, die mit *sehr* dichten Suspensionen arbeitet, erhebliche Fehlerquellen in sich. Die Forderung, den Erfolg der Desinfektion im Tierversuch zu prüfen, ist natürlich als sehr berechtigt anzuerkennen. Auch *Lange* hat solche Versuche in größerer Zahl angestellt und dabei neben der parenteralen Infektion auch die Infektion per os herangezogen; dabei ließ der Vitroversuch oft noch lebende Keime erkennen, wo der Tierversuch negativ ausfiel. In weiteren, noch nicht veröffentlichten Versuchen konnte *Lange* feststellen, daß auch äußerst geringe Konzentrationen von Trypaflavin in vitro oft eine deutliche Virulenzabschwächung von Streptokokken bewirkten.

Nun bieten die Versuche von *Rodewald* aber noch in einer anderen Hinsicht großes Interesse, nämlich vom Standpunkt des Chemotherapeuten aus. Nach *Rodewald* sollen Streptokokken, die 48 Stunden lang mit einer Trypaflavinlösung 1 : 200 behandelt waren, nicht nur lebend,

sondern auch infektiös sein, während *Schiemann* und seine Mitarbeiter in zahlreichen Fällen Mäuse von der tödlichen Streptokokkensepsis retten konnten, wenn sie die mit Streptokokken infizierten Wunden mit Trypaflavinlösungen 1 : 1000 einmal abspülten. Auch Spülungen mit Sublimat 1 : 1000 hatten nicht selten Erfolg. Wie schon *Neufeld* und *Reinhardt* betont haben, wirkt in diesen Fällen offenbar stets der Tierkörper durch seine Abwehrkräfte selbst dazu mit, die Erreger endgültig unschädlich zu machen; aber auch die Wirkung des Desinfiziens beruht zweifellos nicht allein auf Abtötung, sondern zum Teil auf Entwicklungshemmung und ferner auf Virulenzabschwächung. Darauf ist in den aus unserem Laboratorium hervorgegangenen chemotherapeutischen Arbeiten vielfach hingewiesen worden und *Brunner* hat die Bedeutung dieser beiden Momente schon bei seinen ersten Versuchen zur Wunddesinfektion hervorgehoben (vgl. das Referat von *Neufeld*). Auch *Hahn* betont, daß man für Zwecke der Wundbehandlung mit milderen Desinfizientien auskäme, da die Abwehrkräfte des Organismus hierbei eine gewisse Rolle spielen. Immerhin sind die Resultate *Rodewalds* mit Trypaflavin sowohl wie auch mit Sublimat so überaus schlecht, daß es von Interesse schien, derartige vergleichende Versuche unter Bedingungen anzustellen, die sich denen des chemotherapeutischen Versuches einigermaßen nähern. Ich habe daher mit Trypaflavin und Sublimat gegenüber Streptokokken Versuche ausgeführt, in denen sowohl die kulturelle Prüfung der Lebensfähigkeit der Keime in optimalen Nährböden (Serumagar) wie der Tierversuch herangezogen wurde.

Bei der kulturellen Prüfung ging ich in der Weise vor, daß ich ebenfalls eine große Einsaat von Streptokokken benutzte, die jedoch noch in der Nähe der von *Lange* angegebenen Grenze lag. Die Entwicklungshemmung durch das bei der Aussaat mitentnommene Desinfiziens suchte ich in der Weise auszuschalten, daß ich die Aussaat gehörig verdünnte, ehe ich sie mit flüssigem Agar zu Platten goß. In ähnlicher Weise ist bei Abtötungsversuchen mit Farbstoffen bereits *Eisenberg* und später *Weise* (mit Trypaflavin und Rivanol) vorgegangen. Die Versuche wurden, da sie auch einen Vergleich mit der Wirkung in vivo gestatten sollten, stets bei 37° ausgeführt.

Ich setzte zu 1 ccm 24stündiger Serumbouillonkultur des Streptococcus Aronson 1 ccm Trypaflavinlösung (z. B. 1 : 400) in Kochsalzlösung, es entsteht die halb so starke Konzentration (1 : 800). Nach 10 Min., 30 Min., 1 Stunde und 2 Stunden Verweilen im Wasserbade bei 37° wird je 1 Tropfen der Mischung entnommen und in ein Reagensglas mit 2 ccm Serumbouillon gebracht, nach Schütteln wird hiervon 1 Tropfen entnommen und in 2 ccm Serum getan, die mit 18 ccm Agar zu Platten gegossen werden. Auf diese Weise wird zwar nur $^1/_{40}$ Tropfen jedesmal bei der Aussaat geprüft, das Desinfiziens wird aber etwa 16000fach verdünnt, und wie die Kontrollen beweisen, ist die zur Prüfung gelangende Keimmenge noch immer sehr bedeutend.

In Tab. II habe ich mich mit der kulturellen Prüfung begnügt, in Tab. III und IV ist der Tierversuch gleichzeitig herangezogen worden.

Tabelle II.

Desinfektion bei 37° im Wasserbad.

Einsaat: 1 ccm Bouillonkultur + 1 ccm einer doppelt so starken Trypaflavinlösung in NaCl-Lösung, als angegeben.

Nach den angegebenen Zeiten Entnahme eines Tropfens, Verdünnung des Tropfens mit 2 ccm Serumbouillon und Aussaat von 1 Tropfen dieser Verdünnung in 20 ccm 10 proz. Serumagar. 24 stündige Bebrütung der Platten bei 37°.

Infolge der Verdünnung der Entnahme sind die Zahlen mit 40 zu multiplizieren, um einen unmittelbaren Vergleich mit der Aussaatmenge zu haben.

++ bedeutet über 10 000 Kolonien, +++ über 20 000 Kolonien.

Versuch	Konzentration der Trypaflavin	10 Min.	30 Min.	60 Min.	120 Min.
1	1 : 800	2000	0	0	0
	1 : 1500	1000	35	4	0
	Kontrollen	+++	+++	+++	+++
2	1 : 1500	2000	60	0	0
	1 : 3000	++	200	4	0
	Kontrollen	+++	+++	+++	+++
3	1 : 3000	+++	100	0	0
	1 : 6000	+++	5000	0	0
	Kontrollen	+++	+++	+++	+++

Nach meinen Versuchen tötet also die Lösung 1 : 800 Trypaflavin eine sehr große Einsaat von Streptokokken in 30 Min. so vollkommen ab, daß eine Vermehrung im Serumagar, einem optimalen Nährboden, nicht stattfindet. Die Konzentrationen 1 : 1500 und 1 : 3000 zeigen nach 30 Min. bereits Abtötung des größten Teils der Keime, 1 : 6000 erst nach 1 Stunde. Nach 2 Stunden ergaben alle geprüften Konzentrationen vollkommene Abtötung. Man vergleiche hiermit die Ergebnisse von *Rodewald* (Tab. I).

Ich habe nun weiterhin Trypaflavinlösungen von viel geringerer Konzentration gleichzeitig auf Keimverminderung und Beeinflussung der Infektiosität im Tierversuch geprüft. Hierbei wurde bei der kulturellen Prüfung wie vorher vorgegangen, nur wurde der aus der Desinfizienslösung entnommene Tropfen in 1 statt 2 ccm Serumbouillon gebracht, so daß das Desinfiziens nur 8000 fach verdünnt wird, die zur Aussaat gelangende Menge $^1/_{20}$ Tropfen ist; zur Prüfung im Tierversuch wurde einer Maus nach Aufheben einer Hautfalte am Rücken, die durch Scherenschlag abgetrennt wurde, eine Wunde beigebracht und diese mit einem Tropfen der desinfizierten Streptokokkenaufschwemmung infiziert. Ferner wurde die Virulenz der Streptokokkenkultur geprüft, indem abgestufte Mengen der unbehandelten Kultur in die Wunde einer Maus gebracht wurden. In Tab. IIIa ist neben der Trypaflavin-

lösung 1 : 25000 (d. h. 1 ccm Streptokokkenkultur + 1 ccm Trypaflavinlösung 1 : 12 500) noch die Sublimatlösung 1 : 12 000 in der gleichen Weise geprüft worden. Außerdem ist in Tab. IIIb gleichzeitig ein Heilversuch durch Spülen einer vor einer Stunde mit derselben (unverdünnten) Streptokokkenkultur infizierten Rückenwunde mit der Trypaflavinlösung 1 : 1000 an 3 Mäusen ausgeführt worden.

Tabelle III.

a) Desinfektion in vitro bei 37° im Wasserbad.

Bei der kulturellen Prüfung wird verfahren wie in Tab. II, um das anhaftende Desinfiziens zu verdünnen, der entnommene Tropfen wird jedoch in 1 statt in 2 ccm Serumbouillon gebracht und hiervon 1 Tropfen zur Platte gegossen. Infolge der Verdünnung sind die erhaltenen Zahlen mit 20 zu multiplizieren. Im Tierversuch wird 1 Tropfen unmittelbar aus dem Desinfektionsröhrchen auf eine frische Hautwunde einer Maus gebracht. Anlegen der Wunde: eine Hautfalte wird am Rücken aufgehoben und ein 1 ccm langes Stück derselben durch Scherenschlag entfernt.

Desinfektion mit		Geprüft wird: bei der Keimzählung Tropfen	Geprüft wird: im Tierversuch Tropfen	Entnahme nach Min.	Keimzählung	Tierversuch	Sektionsbefund
Kontrolle, vor der Desinfektion		1/1000	1/1000	·	800	†3	In Wunde, Blut u. Organen reichlich Streptokokken
Desgl.		1/10 000	1/10 000	·	30	†6	Desgl.
Desgl.		1/100 000	1/100 000	·	0? (verunreinigt)	†13	In Peritoneum u. Milz mäßige Mengen Strept. Blut und Wunde steril
Trypaflavin	1 : 25 000	1/20	1/1	15	+ + +	lebt	·
"	1 : 25 000	1/20	1/1	30	6000	lebt	·
"	1 : 25 000	1/20	1/1	60	3000	lebt	·
Sublimat	1 : 12 000	1/20	1/1	15	5000	†3	In Wunde u. Organen reichlich Strept., Blut steril
"	1 : 12 000	1/20	1/1	30	2000	†3	Desgl.
"	1 : 12 000	1/20	1/1	60	1000	lebt	·

b) Desinfektion in vivo.

Ein Tropfen Streptokokkenkultur wird auf die Rückenwunde einer Maus gebracht und die Wunde 1 Stunde nach der Infektion mit je 2 ccm Trypaflavinlösung in Wasser bzw. mit Kochsalzlösung abgespült.

Maus	Spülung mit	Erfolg	Sektionsbefund
1	1 : 1000 Trypaflavin	†8	Wunde steril, Blut und Organe reichl. Strept.
2	1 : 1000 "	lebt	·
3	1 : 1000 "	lebt	·
4	Mit Kochsalzlösung	†2	In Wunde, Blut und Organen reichlich Strept.

Was zunächst die Virulenz der geprüften Streptokokken anbetrifft, so erzielte noch 1/100 000 Tropfen eine chronische Infektion, 1/10 000 Tropfen,

in dem nach Keimzählungen etwa 600 Keime sich befanden, führte, wenn auch verzögert, zur typischen Septicämie. Es ist nun von hohem Interesse, daß nicht nur nach 60 Min. Verweilen in 1 : 25 000 Trypaflavin, zu einer Zeit, wo kulturell noch über 60 000 Keime lebensfähig waren, sondern bereits nach 15 Min. langer Desinfektion, wo die Kultur noch sehr reichliches Wachstum ergab, mit einem solchen Streptokokkentropfen keine Infektion mehr zu erzielen war. Hält man dieses Resultat mit dem in Tab. IIIb wiedergegebenen Heilversuch zusammen, so erhellt daraus, daß meine Versuche geeignet sind, eine Erklärung für die Heilwirkung des Trypaflavins zu geben, während sie nach dem Ausfall des *Rodewald*schen Experimentes schwer verständlich erscheint. Insbesondere wäre nach *Rodewald* eine bessere Wirkung des Sublimat als des Trypaflavin zu erwarten gewesen. Nach den Versuchen von *Schiemann* und *Wreschner* wirkt aber Sublimat im Heilversuch viel schlechter gegen Streptokokken als Trypaflavin. Dementsprechend ist auch der analoge Desinfektionsversuch mit Sublimat in Tab. IIIa ausgefallen. In der Lösung 1 : 12 000 Sublimat wurde zwar eine etwa 3mal so starke Keimverminderung wie in der halb so starken Trypaflavinlösung erzielt, jedoch führten die 15 Min. und 30 Min. desinfizierten Keime den Tod der Versuchstiere in derselben Zeit herbei, wie die etwa 1000fach geringere Infektion mit nichtdesinfizierten Keimen; erst nach 60 Min. genügte die Desinfektion mit Sublimat, um 20 000 laut Kultur noch lebende Keime unschädlich für die Wunde zu machen. Demgegenüber fiel der Wundinfektionsversuch mit den mit Trypaflavin behandelten Streptokokken schon bei der ersten Entnahme negativ aus, d. h. zu einer Zeit, wo die Aussaat von $^1/_{20}$ Tropfen noch sehr reichliche Keime ergab.

Sowohl beim Sublimat wie beim Trypaflavin ist aber das Ergebnis unserer Versuche insofern gerade umgekehrt, als das von *Rodewald*: der Tierversuch läßt die Bakterien als tot erscheinen, während die Kultur nachweist, daß die „scheintoten“ Bakterien noch leben. Dieser Scheintod der Streptokokken ist wie schon oben bemerkt zum Teil durch Entwicklungshemmung, zum Teil durch Virulenzabschwächung zu erklären.

Was nun die speziellen Verhältnisse bei meiner Versuchsanordnung betrifft, so glaube ich eher, daß infolge Bloßlegung des subcutanen Gewebes und Unterbrechung des Säftestromes die Wirksamkeit der Abwehrkräfte des Organismus stärker beeinträchtigt ist, als bei subcutaner Injektion. Daß man etwas größerer Mengen von Bakterien zur Erzielung der Infektion von der Wunde aus bedarf, liegt wohl daran, daß nur ein Teil der auf die Wunde gebrachten Keime resorbiert wird. Auf jeden Fall ist die Virulenz der von mir benutzten Streptokokken so hoch, daß bei nicht angehender Infektion eine sehr bedeutende Schädigung der Keime angenommen werden muß.

Nun ist in dem Versuch der Tab. IIIb eines von den Tieren, die 1 Stunde nach der Infektion mit einem Tropfen Streptokokkenbouillon mit 1 : 1000 Trypaflavin behandelt worden sind, der Infektion, wenn auch sehr verzögert, erlegen, und andere hier nicht mitgeteilte Versuche haben gezeigt, daß bei weiterer Verdünnung des Trypaflavin die Lösungen noch viel unsicherer wirken, so daß man also nicht etwa bis auf 1 : 25 000 Trypaflavin auch zur Wundbehandlung herabgehen kann. Das ist wohl zum Teil durch die ganz kurze Einwirkungszeit bei einmaliger Spülung, zum Teil dadurch zu erklären, daß die Behandlung erst nach 1 Stunde erfolgt, wo bereits eine Anzahl von Keimen in die Gewebe eingedrungen und damit der Wirkung des Trypaflavin noch schwerer zugänglich geworden sind, als das in vivo bereits von Anfang an der Fall ist. Dagegen hat *Morgenroth* mit seiner Versuchsanordnung bei gleichzeitiger Infektion und Umspritzung mit ganz geringen Rivanol-Konzentrationen Erfolge erzielt. Bemerkenswert ist besonders eine Arbeit von *Amster* und *Rother*, die feststellten, daß Rivanollösungen 1 : 20 000 bis 80 000 in 1—4 Stunden im Subcutangewebe sämtliche Streptokokken vernichtet hatten, während im Reagensglas solche Konzentrationen eine viel längere Einwirkungszeit brauchten. Das sind ganz ähnliche Grenzzahlen, wie sie für Trypaflavin bei Prüfung der Schädigung in vitro in Tab. IIIa gefunden sind. Die Tierversuche von *Amster* und *Rother* lassen sich aber, abgesehen von der ganz anderen Technik der Umspritzung, mit den unserigen schon deswegen nicht vergleichen, weil unsere Streptokokken schon in kleinsten Dosen schnell töteten, die von *Morgenroths* Mitarbeitern benutzten dagegen auch in größeren Dosen in der Regel nur eine von selbst ausheilende Phlegmone bewirkten.

In Tab. IV habe ich versucht, für Trypaflavin festzustellen, welche Verdünnungen noch im Reagensglas die Streptokokken ihrer Infektiosität berauben. Es wurde dieselbe Versuchsanordnung wie in Tab. IIIa angewendet, nur wurden schwächere Konzentrationen verwendet und die Entnahmezeiten weiter auseinander gerückt. Da die Desinfektion dieses Mal bis zu 24 Stunden ausgedehnt wurde, so wurde zur Kontrolle nicht nur die Originalkultur, sondern außerdem auch dieselbe Kultur nach 24stündigem Stehen bei 37° auf ihre Virulenz im Wundinfektionsversuch geprüft.

In diesem Versuch zeigt sich, daß ein Aufenthalt von 5 Min. in 1 : 50 000 Trypaflavin, ein Aufenthalt von 5 Min. und 120 Min. in 1 : 100 000 Trypaflavin keinen Einfluß auf die Infektiosität der Streptokokken ausübt. Nach 2 Stunden in 1 : 50 000 und nach 24 Stunden in 1 : 100 000 Trypaflavin sind die Streptokokken insofern geschädigt, als der Tod gegenüber den Kontrollen verzögert eintritt. Nach 24 Stunden in 1 : 50 000 Trypaflavin sind die Streptokokken in ihrer Zahl sehr stark vermindert und nicht mehr imstande, das Tier zu töten.

Tabelle IV.

Prüfung der Desinfektionsleistung des Trypaflavin wie in Tab. III a.

Entnahmezeiten: 5 Min., 2 Std. (Wasserbad) und 24 Std. (Brutschrank). Ferner wird die Kultur im Beginn des Versuches und nach Erwärmen bis zu 24 Stunden auf Virulenz geprüft.

Desinfektion mit	Geprüft wird bei der Keimzählg. Tropfen	Geprüft wird i. Tierversuch Tropf.	Bei 37° digeriert	Keimzählung	Tierversuch
Vor d. Desinfektion	$^1/_{10}$	$^1/_{10}$	·	+++	†$_2$ Blut, Organe und Wunde reichlich Streptokokken
"	$^1/_{1000}$	$^1/_{1000}$	·	+++	†$_2$ desgl.
"	$^1/_{10\,000}$	$^1/_{10\,000}$	·	5000	†$_3$ desgl.
1 ccm Kultur + 1 ccm NaCl-Lösung (Kontrollen)	$^1/_{10}$	$^1/_{10}$	24 Std. (2 Std. im Wasserbad, dann im Brutschrank)	+++ (gelbe Kol.)	†$_2$ desgl.
	$^1/_{1000}$	$^1/_{1000}$		200 (gelbe Kol.)	Lebt
	$^1/_{10\,000}$	$^1/_{10\,000}$		30 (gelbe Kol.)	Lebt
Trypaflav. 1 : 50 000	$^1/_{20}$	$^1/_1$	5 Min.	+++	†$_2$ Blut, Organe und Wunde reichlich Streptokokken
" 1 : 50 000	$^1/_{20}$	$^1/_1$	2 Std.	+++	†$_4$ desgl.
" 1 : 50 000	$^1/_{20}$	$^1/_1$	24 Std.	30 (gelbe Kol.)	Lebt
" 1 : 100 000	$^1/_{20}$	$^1/_1$	5 Min.	+++	†$_1$ Blut, Organe und Wunde reichlich Streptokokken
" 1 : 100 000	$^1/_{20}$	$^1/_1$	2 Std.	+++	†$_2$ Wunde steril, Blut u. Organe reichl. Streptokokken
" 1 : 100 000	$^1/_{20}$	$^1/_1$	24 Std.	23 (gelbe Kol.)	†$_3$ desgl.
2 ccm Kultur ohne Desinfiziens	$^1/_{20}$	$^1/_1$	5 Min.	+++	†$_2$ Blut, Organe und Wunde reichlich Streptokokken
	$^1/_{20}$	$^1/_1$	2 Std.	+++	†$_1$ Milz und Wunde spärlich Streptokokken, Blut und Peritoneum steril
	$^1/_{20}$	$^1/_1$	24 Std.	+++ (gelbe Kol.)	†$_2$ Blut, Organe und Wunde reichlich Streptokokken

Der Aufenthalt während 24 Stunden bei 37° hat aber an sich in diesem Fall die Virulenz der Kultur geschädigt, was daraus hervorgeht, daß bei Abstufung der Infektion nur die größte Menge ($^1/_{20}$ Tropfen) noch den Tod des Tieres herbeiführt, während vor der Erwärmung noch $^1/_{10\,000}$ Tropfen, allerdings erst am 3. Tage, tötete. Die Auszählung der Keime in der 24 Stunden bei 37° gehaltenen Kultur ergab eine gewisse Abnahme der Keimzahl, außerdem änderte sich aber das Wachstum, indem größere, deutlich gelbe Kolonien gebildet wurden. Diese wurden trotz ihrer Farbstoffbildung als Streptokokken festgestellt und schlugen bei der Fortzüchtung wieder zurück. Ähnliche Veränderungen des Wachstums beschreibt auch *Weise* gelegentlich eines Abtötungsversuchs an Streptokokken. Man darf diese Erscheinung als Zeichen der Schädigung ansehen.

Es ergibt sich also, daß 1 : 50 000 Trypaflavin bei so großer Einsaat noch deutliche keimschädigende Wirkungen auf Streptokokken auszuüben vermag, nicht dagegen mehr die halb so starke Konzentration.

Schlußsätze.

1. Trypaflavinlösungen 1 : 800 bis 1 : 6 000 bewirken bei 37° schnelle Abtötung von großen Streptokokkenmengen im Reagensglas.

2. Eine Trypaflavinlösung 1 : 25 000 vermag in 15, 30 und 60 Min. nur einen Teil der großen Einsaat abzutöten, die übriggebliebenen Keime sind aber nicht fähig, eine Maus von der Wunde aus zu infizieren. Ähnlich, nur langsamer (erst in 1 Stunde) wirkt eine schwache Sublimatlösung (1 : 12 500).

Diese Erfolge beruhen ebenso wie die Wirkung derselben Mittel als Wunddesinfizientien nur zum Teil auf Abtötung der Erreger, zum anderen Teil auf Entwicklungshemmung und vor allem auf Virulenzabschwächung. Letztere ist beim Trypaflavin viel stärker ausgesprochen, als beim Sublimat.

Literaturverzeichnis.

Amster und *Rother*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **102**, 372. 1924. — *Brunner*, Handbuch der Wundbehandlung 1916. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. **111**, 572; **125**, 277. — *Eisenberg*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **71**, 456. 1913. — *Hahn*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **38**, 569. 1922. — *Lange*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **100**, 249. 1923. — *Müller*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **99**, 94. 1923. — *Neufeld*, Arch. f. klin. Chirurg. **121**, 326. 1922. (Referat auf dem Chirurgenkongreß.) — *Neufeld* und *Reinhardt*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 768. — *Rodewald*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **99**, 117. 1923. — *Schiemann* und *Wreschner*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **95**, 424. 1922. — *Weise*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **97**, 56. 1922.

(Aus dem Institut „Robert Koch". — Abteilungsleiter: Prof. Dr. *O. Schiemann.*)

Beiträge zur aktiven Immunisierung gegen Typhus.

Nach Versuchen an Mäusen.

Von

Dr. S. Tsunekawa, Osaka.

Nachdem *Weber*[1]) 1916 eingehende Versuche über die aktive Immunisierung von Meerschweinchen gegen Typhus mitgeteilt hat, soll im folgenden über entsprechende Versuche an Mäusen berichtet werden, bei denen unter Benutzung der inzwischen über die Immunisierung von Mäusen gegen Mäusetyphus [Literatur bei *Neufeld*[2])] sowie gegen Strepto- und Pneumokokken [*Yoshioka*[3]), *Killian*[4])] gemachten Erfahrungen speziell folgende Fragen näher geklärt werden sollten: Der Einfluß der Menge und der zeitlichen Verteilung des Impfstoffes, die Hitzebeständigkeit des Antigens, die Frage, ob subcutane Einverleibung des Impfstoffes ebenso wirkt wie die bei vielen Versuchsreihen am Tier ausschließlich angewendete intraperitoneale Einspritzung, die Dauer der Immunität, die Wirkung von lebenden im Vergleich mit toten Impfstoffen, schließlich die Möglichkeit einer Immunisierung per os.

Zur Verwendung kam bei allen Versuchen derselbe Typhusstamm 151, der in der Dosis von $^1/_5$ Öse 24stündiger Kultur Mäuse in 1 Tage tötete, in der Dosis von $^1/_{10}$ Öse in 1—2 Tagen. Die Virulenz blieb während der Versuchszeit unverändert bestehen, wie die jedesmalige Einspritzung einer Kontrollmaus mit $^1/_5$ Öse zeigte. Zur Prüfung auf Immunität wurde jedesmal $^1/_2$ Öse, d. h. die 5fach tödliche Dosis eingespritzt.

Der Impfstoff wurde durch $1^1/_4$—$1^1/_2$stündige Erhitzung bei 56° im Wasserbad hergestellt und mit 0,5 Carbol versetzt im Eisschrank aufbewahrt; die Dosis wurde stets nach dem Gehalt an Ösen berechnet. Wie die nachstehende Zusammenstellung zeigt, tötete der Impfstoff bei intraperitonealer Anwendung meist in einer Dosis von 2 Ösen, in 1 Falle bereits von $^1/_2$ Öse, während subcutan 8 Ösen vertragen wurden.

In einzelnen Versuchen kam ein durch halbstündiges Erhitzen im Dampftopf abgetöteter Impfstoff zur Verwendung, der anscheinend in seiner Giftigkeit etwas abgeschwächt war.

---

[1]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **82**, 351; **84**, 425.
[2]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **101**, 466.
[3]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **97**, 386.
[4]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **102**, 179; **103**, 607.

Giftigkeitsprüfung der Impfstoffe an Mäusen.

Impfstoff a (bei 56° abgetötet) *intraperitoneal:* 8 Ösen †, 4 Ösen †, 2 Ösen †, 1 Öse lebt
„ b „ 56° „ „ · 4 „ †, 2 „ †, 1 „ „
„ d „ 56° „ „ · 4 „ †, 2 „ †, 1 „ †,
0,5 Öse †
„ d (bei 56° abgetötet) *subcutan:* 8 Ösen lebt, 4 Ösen lebt, 2 Ösen lebt
„ a „ 100° „ *intraperitoneal:* 8 „ †, 4 „ „ 2 „ †

Ich lasse zunächst die Versuche folgen, in denen *der Impfstoff intraperitoneal eingespritzt* wurde. Da die Impfstoffe, die an verschiedenen Tagen hergestellt waren, wie schon die eben mitgeteilte Giftigkeitsprüfung zeigt, offenbar nicht ganz gleich in ihrer Wirkung waren, so ist jedesmal der angewandte Impfstoff durch einen Buchstaben (*a—d*) bezeichnet. Ferner ist das Alter des Impfstoffs angegeben. Dafür, daß Impfstoffe sich verhältnismäßig schnell abschwächen können, sprechen Beobachtungen, die *Weber* mitgeteilt hat. Auch beim Mäusetyphus-Impfstoff ergab sich innerhalb verhältnismäßig kurzer Zeit ein sehr starker Rückgang der *Giftigkeit*; allen Erfahrungen nach scheinen aber bei den Endotoxinbildnern antigene Wirkung und Giftigkeit annähernd parallel zu gehen.

Tabelle I.

Vorbehandlung ip. mit bei 56° abgetöteten Typhusbacillen.
Nachprüfung ip. mit $^{1}/_{2}$ Öse 24stündiger Agarkultur.
4 : 1 (1) bedeutet: von 4 geprüften Tieren überlebte eines, 2 starben in 24 Stunden, eines verzögert (nach 48 Stunden).

a) Nachprüfung innerhalb 15 Tagen.

Nr. des Versuchs	Impfstoff aus Kultur	Alter des Impfstoffs in Tagen	Impfweise	Gesamtdosis (Ösen)	Prüfungszeit nach ? Tagen	Erfolg
1	a	21	2 Perioden, je 3 Tage nacheinander tgl. 3 Inj.	0,36—1,8	12	4 : 3
2	a	9	Desgl.	0,072	12	3 : 3
3	b	5	3 Perioden, je 1 Tag mit 3 Injektionen	0,6	9	3 : 3
4	b	5	Desgl.	0,06	10	4 : 1 (1)
5	b	5	Desgl.	0,006	9	4 : 1 (1)
6	c	2	3 Perioden, je 1 Tag mit 1 Injektion	1,5	14	2 : 2
7	c	2	Desgl.	0,15	14	4 : 3
8	d	2	Desgl.	0,3	11	6 : 6
9	d	2	3 Tage nacheinander täglich 1 Injektion	0,3	8	3 : 3
10	d	2	An 1 Tage 1 Injektion	0,3	10	3 : 2
11	c	8	„ 1 „ 5 Injektionen	0,05	10	3 : 1
12	c	8	„ 1 „ 1 Injektion	0,05	10	3 : 1
13	b	23	Desgl.	0,25	15	3 : 2
14	b	42	Desgl.	0,1	11	3 : 0
15	b	42	Desgl.	0,01	11	3 : 0
16	b	42	Desgl.	0,001	11	3 : 0

Tabelle I.
b) Nachprüfung zwischen 23 und 38 Tagen.

Impfstoff aus Kultur	Alter des Impfstoffs in Tagen	Impfweise	Gesamtdosis (Ösen)	Prüfungszeit nach ? Tagen	Erfolg
a	9	2 Perioden, je 3 Tage nacheinander tgl. 3 Inj.	0,6	26	1 : 0(1)
b	5	3 Perioden, je 1 Tag mit 3 Injektionen	0,6	33	4 : 0(1)
b	5	Desgl.	0,06	34	1 : 0
b	5	Desgl.	0,006	33	3 : 0
a	21	An 1 Tage 1 Injektion	0,3	23	6 : 0
b	einige Std.	Desgl.	1,0	38	1 : 1
b	einige Std.	Desgl.	0,5	38	1 : 0
b	einige Std.	Desgl.	0,25	38	1 : 0
c	einige Std.	Desgl.	4,0	26	1 : 0

In einer Anzahl von Fällen wurde eine periodische Behandlungsweise versucht, wie sie bei der Immunisierung gegen Strepto- und Pneumokokken sich besonders bewährt hat. Der Zwischenraum zwischen 2 Perioden betrug dabei stets 1 Woche.

Aus den Versuchen der Tab. Ia geht hervor, daß bei der Immunisierung von Mäusen gegen Typhus sich ebenso wie bei den entsprechenden Versuchen von *Weber* am Meerschweinchen individuelle Unterschiede der einzelnen Versuchstiere ziemlich stark bemerkbar machen, so daß die Versuche immer etwas unregelmäßig ausfallen, entschieden unregelmäßiger als bei Strepto- und Pneumokokken. Außerdem ist, wie schon hervorgehoben, anzunehmen, daß auch die verschiedenen Impfstoffe nicht immer genau dieselbe Immunisierungskraft besessen haben werden. Trotzdem zeigt sich bezüglich der quantitativen Verhältnisse deutlich dieselbe Gesetzmäßigkeit wie bei *Webers* Versuchen an Meerschweinchen: *Je größer die Menge des Impfstoffes, um so höher ist im Durchschnitt die erzielte Immunität.* Eine schädliche Wirkung hoher Dosen, wie sie *Yoshioka* bei Pneumokokken fand, zeigt sich hier nirgends. Dies Verhalten entspricht also durchaus dem, was beim Mäusetyphus durch zahlreiche Beobachter festgestellt ist.

Es scheint, daß eine periodische Behandlung etwas besseren Erfolg hat, als wenn dieselbe Dosis des Impfstoffs auf einmal gegeben wird; ganz deutlich sind die Unterschiede in dieser Hinsicht jedoch nicht. Jedenfalls läßt sich in dieser Hinsicht in unseren Versuchen auch nicht im entferntesten etwas Ähnliches beobachten wie in den Versuchen von *Killian,* der feststellen konnte, daß bei intraperitonealer Einspritzung von Pneumokokken-Impfstoff eine 10 000 mal geringere Menge zur Erzielung des gleichen Erfolges genügte, wenn diese Dosis auf 3 Injektionen verteilt, als wenn sie auf einmal gegeben wurde. Bei Streptokokken konnte *Killian* durch einmalige ip. Einspritzungen fast niemals eine Maus immunisieren, wogegen 3 malige Einspritzungen in

7tägigen Perioden bei gleicher Gesamtdosis eine sehr hohe Immunität ergaben. In dieser Hinsicht liegen die Verhältnisse beim Typhus-Antigen offenbar völlig anders; eine nennenswerte „Sensibilisierung" der antikörperbereitenden Zellen, wie sie *Killian* zur Erklärung seiner Versuchsergebnisse annimmt, in dem Sinne also, daß diese Zellen, wenn sie zum 2. oder 3. Male mit demselben Antigen in Berührung kommen, nunmehr infolge einer spezifisch erhöhten Reizbarkeit in ganz anderem Maße Antistoffe bilden — ein derartiger Vorgang scheint bei dem Typhusantigen keine Rolle zu spielen.

Die letzten 3 Versuche der Tab. Ia (Nr. 14—16) zeigen im Vergleich mit den mit demselben Impfstoff angestellten Versuchen Nr. 3—5, daß innerhalb von 6 Wochen der Impfstoff eine deutliche Abschwächung erfahren hat.

Während die Nachprüfung bei den bisher besprochenen Versuchen zwischen 8 und 15 Tagen nach der letzten Vorbehandlung geschah, wurden die Tiere in Tab. Ib erheblich später, nämlich nach 23 bis 38 Tagen auf ihre Immunität geprüft. Dabei ergab sich, daß die Immunität um diese Zeit bereits zum allergrößten Teil verschwunden ist. Obwohl die Tiere größtenteils mit großen Dosen vorbehandelt waren, hat von 19 Tieren kein einziges die Infektion überlebt, während bei 2 Tieren der Tod verzögert eintrat.

Dies Verhalten steht im Gegensatz zu den Beobachtungen *Webers* an Meerschweinchen, wonach die Immunität mindestens bis zur 5. Woche annähernd auf dem Höhepunkt bleibt. Insoweit unterscheiden sich also die Ergebnisse bei Mäusen deutlich von denen bei Meerschweinchen, und da wir auch bei den mit Strepto- und Pneumokokken immunisierten Mäusen die Immunität ziemlich schnell abklingen sehen, so ist es wahrscheinlich, daß die Mäuse sich in dieser Hinsicht überhaupt anders verhalten, was möglicherweise mit ihrem geringen Körpergewicht und der Schnelligkeit ihres sonstigen Stoffwechsels zusammenhängen mag. In dieser Hinsicht wären entsprechende Versuche mit anderen Erregern und an verschiedenen Tierarten von großem Interesse. Bisher ist ja die Dauer der aktiven Immunität nur in wenigen Fällen experimentell genauer festgestellt worden.

Die nachstehende Tab. II gibt einige Versuche *mit einem auf* 100° *erhitzten Impfstoff* wieder.

Tabelle II.

Vorbehandlung ip. mit bei 100° abgetöteten Typhusbacillen.
Nachprüfung ip. mit $^1/_4$ Öse 24stündiger Agarkultur.

Impfstoff aus Kultur	Alter des Impfstoffs in Tagen	Impfweise	Gesamtdosis (Ösen)	Prüfungszeit nach ? Tagen	Erfolg
c	2	3 Perioden, je 1 Tag mit 1 Injektion	1,5	14	2:1
c	2	Desgl.	0,15	14	4:2

Daraus geht hervor, daß der Impfstoff bei 100° nicht unwirksam wird, also eine ziemlich hohe Thermoresistenz besitzt. Immerhin scheint im Vergleich mit den entsprechenden Tieren der Tab. Ia (Versuch Nr. 6 und 7) der Erfolg schlechter zu sein. Die Versuche sind jedoch nicht zahlreich genug, um in dieser Hinsicht einen sicheren Schluß zuzulassen, während man umgekehrt schließen darf, daß die Typhus-Endotoxine doch nicht so labil sind, wie man vielfach wohl angenommen hat.

Die nächste Tabelle gibt meine Versuche wieder, in denen die Vorbehandlung mit denselben Impfstoffen *subcutan*, statt wie bisher ip., geschah.

Tabelle III.
Vorbehandlung sc. mit bei 56° abgetöteten Typhusbacillen.
Nachprüfung ip. mit 1/2 Öse 24stündiger Agarkultur.

Impfstoff aus Kultur	Alter des Impfstoffs in Tagen	Impfweise	Gesamtdosis (Ösen)	Prüfungszeit nach ? Tagen	Erfolg
c	2	3 Perioden, je 1 Tag mit 1 Injektion	1,5	14	1 : 0
c	2	Desgl.	0,15	14	4 : 1
d	2	Desgl.	3,0	11	3 : 3
d	2	Desgl.	0,3	11	2 : 1
b	42	An 1 Tage 1 Injektion	0,1	11	3 : 0
b	42	Desgl.	0,01	11	3 : 0
b	42	Desgl.	0,001	11	3 : 0
d	2	3 Tage nacheinander tägl. 1 Injektion	3,0	8	3 : 1 (2)
d	2	Desgl.	0,3	8	3 : 2
d	2	An 1 Tage 1 Injektion	8,0	10	1 : 1
d	2	Desgl.	4,0	10	1 : 0
d	2	Desgl.	3,0	10	3 : 2
d	2	Desgl.	0,3	10	3 : 0

Es zeigt sich, daß bei subcutaner Vorbehandlung, sei es, daß die ganze Impfstoffmenge auf einmal injiziert, sei es, daß sie auf mehrere Impfperioden verteilt wurde, der Erfolg sehr viel schlechter als bei ip. Einspritzung war. Auch große Dosen, die bei peritonealer Injektion fast regelmäßig bei jedem Tier Erfolg hatten, wirkten hier durchaus unsicher. So erwiesen sich bei ip. Vorbehandlung mit Dosen von 0,1 Öse und darüber von 28 Tieren 24, bei subcutaner Behandlung mit den gleichen Dosen dagegen nur 11 von 24 Tieren geschützt. (Dabei sind die mit dem 6 Wochen alten Impfstoff behandelten Tiere weggelassen, von denen keins am Leben geblieben ist.) Im übrigen zeigt sich auch bei subcutaner Immunisierung sehr deutlich, daß die Sicherheit des Erfolges im Durchschnitt mit der Größe der Impfstoffdosis wächst.

Die schlechte Wirkung der subcutanen Einspritzung im Vergleich mit der peritonealen ist recht auffallend. Wie oben mitgeteilt wurde, zeigt sich auch bezüglich der Giftigkeit des Impfstoffes ein sehr großer Unterschied; derselbe Impfstoff, welcher peritoneal gegeben mit 1/2 Öse

Mäuse tötete, wurde in Mengen von 8 Ösen, also in 16 mal größerer Dosis, subcutan ohne Schaden vertragen, wobei noch zu bemerken ist, daß in beiden Fällen die Grenzdosen nicht festgestellt wurden. Der Unterschied ist so groß, daß er kaum durch die schnellere Resorption von der Bauchhöhle aus zu erklären ist. Es ist vielmehr wahrscheinlich, daß bei der Maus die Typhus-Endotoxine im subcutanen Gewebe eine Abschwächung besonderer Art erfahren, wobei gleichzeitig mit der Giftigkeit die antigene Wirkung zum großen Teil vernichtet wird. Ich komme hierauf unten bei Besprechung der Fütterungsversuche noch zurück.

Die nächste Tabelle gibt die Versuche wieder, in denen Mäuse ip. mit *lebenden* Typhusbacillen vorbehandelt wurden. Dabei wurde eine Anzahl von Tieren verwendet, die die Virulenzprüfungen überlebt hatten, darunter auch solche, die $^1/_{10}$ Öse der Kultur vertragen hatten. Im Beginn unserer Versuche war die Virulenz unserer Kultur etwas geringer, später nach einigen Passagen starben die Mäuse regelmäßig nach $^1/_{10}$ Öse.

Tabelle IV.

Vorbehandlung ip. mit lebenden Typhusbacillen.
Nachprüfung ip. mit $^1/_2$ Öse 24stündiger Agarkultur.

Impfstoff	Impfweise	Gesamtdosis (Ösen)	Prüfungszeit nach ? Tagen	Erfolg
24stünd. Agarkultur	4 Perioden, je 1 Tag; steigend: 0,1; 0,1; 0,2; 0,2	0,6	42	2 : 1 (1)
	An 1 Tage 1 Injektion	0,1	13	1 : 1
	Desgl.	0,05	14	2 : 2
	Desgl.	0,01	14	4 : 3
	Desgl.	0,001	14	4 : 2

Wie die Versuche zeigen, wirken lebende Bacillen deutlich besser immunisierend als abgetötete; größere Dosen scheinen regelmäßig zu schützen und auch kleine Dosen, $^1/_{100}$ und $^1/_{1000}$ Öse, genügen noch in der Mehrzahl der Fälle. Dementsprechend ist auch die Dauer der Immunität länger als nach der Behandlung mit abgetötetem Impfstoff; noch bei Nachprüfung nach 42 Tagen blieb von 2 — allerdings mehrfach vorbehandelten — Mäusen die eine am Leben, und die andere starb verzögert.

Die bessere Wirkung der lebenden Kultur ist nicht überraschend; einmal dürfen wir annehmen, daß jede Abtötung das Typhus-Antigen in gewissem Grade schädigt; sodann aber vermehren sich natürlich die lebenden Bakterien eine Zeitlang im Körper und bleiben vielleicht zum Teil ziemlich lange am Leben, so daß der Organismus längere Zeit unter der Einwirkung des Antigens steht. Daß auch bei Vorbehandlung mit lebenden Bacillen bei Verringerung der Dosis der Erfolg deutlich schlechter wird, zeigen die letzten beiden Versuche der Tabelle.

Im Anschluß an die zuletzt mitgeteilten Versuche lasse ich einige Protokolle über ältere Versuche folgen, die vor einer Reihe von Jahren

Hans Landau im Institut angestellt hat, und deren Ergebnisse mit dem meinigen gut übereinstimmen.

Tabelle V.

(Nach älteren Versuchen von *Landau.*) Versuch 1 und 2 sind mit Bacillen verschiedener Virulenz angestellt, in Versuch 1 tötet noch $^1/_{32}$ Öse ip. eine Maus in 24 Stunden.

Versuch	Art der Impfung	Impf-material	Impfdosis (Ösen)	Zahl der Tiere	Prüfung nach ? Tagen	Infektion Öse (ip.)	Erfolg
1	subcutan	abgetötet	0,2—5	8	8—13	$^1/_4$	8 : 1
	"	lebend	0,02—0,5	8	10—13	$^1/_4$	8 : 3 (2)
2	"	abgetötet	1,2—6	8	7—14	$^1/_2$	8 : 2 (1)
	intraperitoneal	lebend	0,1—0,25	5	4—30	$^1/_2$	5 : 2 (1)

Auch in den Versuchen von *Landau* zeigt sich die lebende Kultur erheblich wirksamer als die abgetötete; bei subcutaner Einspritzung wirken lebende Bacillen noch in 10 mal kleinerer Dosis besser als abgetötete. Die Versuche sind noch insofern von Interesse, als sie zum Teil mit einer Kultur von sehr hoher Virulenz (tödliche Dosis $^1/_{32}$ Öse) angestellt wurden. Dabei zeigte sich, daß ein Schutz gegen die 8fach tödliche Dosis dieser hochvirulenten Kultur sowohl durch Vorbehandlung mit lebender als auch mit toter Kultur möglich war, und zwar durch eine einzige Einspritzung. Vergleicht man dieses Ergebnis mit entsprechenden Versuchen der Immunisierung gegen Mäusetyphus, wo ein annähernd sicherer Schutz gegen gut virulente Kulturen nur durch vielfache Vorbehandlung mit so großen Mengen von Antigen erreicht wurde, daß dabei etwa die Hälfte der Mäuse an Vergiftung einging, so zeigt sich, wieviel leichter es ist, eine Maus gegen Typhus als gegen Mäusetyphus zu schützen.

Ich habe dann weiterhin auf Grund der Ergebnisse, die *Löffler* u. a. auf diesem Wege beim Mäusetyphus erzielt haben, versucht, Mäuse *durch Fütterung mit abgetöteten und mit lebenden Typhusbacillen* zu immunisieren.

Tabelle VI.

Vorbehandlung per os mit bei 56° abgetöteten Typhusbacillen.
Nachprüfung ip. mit $^1/_2$ Öse 24stündiger Agarkultur.

Impfstoff aus Kultur	Alter des Impfstoffs in Tagen	Impfweise	Gesamtdosis (Ösen)	Prüfungszeit nach ? Tagen	Erfolg
a	14	6 Tage nacheinander, mehrmals tgl.	0,24—6,0	24	4 : 0
b	24	An 1 Tage mehrmals	4,0	14	1 : 0
b	24	Desgl.	1,0	14	2 : 0
c	3	6 Tage nacheinander, mehrmals tgl.	10,0	10	6 : 0
c	3	Desgl.	3,0	10	6 : 0
c	3	Desgl.	1,0	10	4 : 0

Tabelle VII.
Vorbehandlung per os mit lebenden Typhusbacillen.
Nachprüfung ip. mit 1/2 Öse 24stündiger Agarkultur.

Impfstoff	Impfweise	Gesamtdosis (Ösen)	Prüfungszeit nach ? Tagen	Erfolg
24stünd. Agarkultur	5 Tage nacheinander, mehrmals täglich	0,5	24	1:0
	2 " " " "	1,0	8	3:0(1)
	6 " " " "	3,0	10	3:0
	6 " " " "	1,0	10	4:0

Die Erfolge waren äußerst schlecht. Von 34 Tieren ist kein einziges gerettet worden, nur bei einem war eine Verzögerung des Todes bemerkbar. Dabei wurden größtenteils recht erhebliche Dosen verfüttert, von toten Bacillen bis zu 10 Ösen, von lebenden bis zu 3 Ösen. Nun wird natürlich bei der Fütterung immer nur ein Teil des Materials resorbiert. Selbst wenn aber von den abgetöteten Bakterien nur der 100. Teil des Antigens in wirksamer Form in den Kreislauf gelangen würde, so hätte sich, wie aus den vorhergehenden Tabellen hervorgeht, eine Immunität zeigen müssen, bei lebenden Bacillen sogar bei $^1/_{1000}$ der verfütterten Dosis. Diese negativen Ergebnisse sind deshalb so auffallend, weil beim Mäusetyphus gerade die Verfütterung, auch von abgetöteter Kultur, die besten Immunisierungsergebnisse liefert. Dabei lassen sich, wie soeben schon hervorgehoben wurde, Mäuse gegen Typhus viel leichter immunisieren als gegen Mäusetyphus. Beide Erreger stehen sonst im übrigen einander sehr nahe, bei beiden nehmen wir ein Endotoxin einerseits als Träger der Giftwirkung, andererseits als wirksames Antigen an. Es muß also wohl ein besonderer Grund vorliegen, weshalb beim Typhus dieses Antigen nicht zur Wirkung kommt, wenn es per os eingegeben wird.

Die Erklärung dürfte darin zu suchen sein, daß die Typhusbacillen, und zwar sowohl die lebenden wie die toten, wenn sie durch die Schleimhaut hindurch aufgenommen werden, eine Umwandlung erfahren, bei welcher ihre antigene Wirkung so gut wie vollkommen aufgehoben wird. Diese Erklärung hat bereits *Killian* bei entsprechenden Versuchen mit Strepto- und Pneumokokken gegeben, auch hier mißlang eine Immunisierung per os sowohl mit lebenden wie mit toten Erregern fast stets, obwohl bei diesen Erregern bei parenteraler Einverleibung noch sehr kleine Mengen von Antigen wirksam sind.

Diese Beobachtungen sind theoretisch von einem gewissen Interesse. Wie von *Neufeld*[1]) kürzlich ausgeführt worden ist, haben wir Ursache anzunehmen, daß auch diejenigen Bakterien, die vom Darm aus ein Tier nicht zu infizieren vermögen, trotzdem zunächst durch die Schleimhaut eindringen, alsbald aber hier oder in den anschließenden

[1]) Dtsch. med. Wochenschr. 1924, S. 1.

Lymphwegen vernichtet werden. Wenn sie dabei einfach abgetötet würden, so müßte das Antigen erhalten bleiben, wie es bei der Abtötung durch Hitze oder durch Antiseptica erhalten bleibt. Das ist aber nicht der Fall, und diese Tatsache spricht in dem Sinne, daß die durch die Darmwand eindringenden Bakterien, soweit sie nicht an diese Eingangspforte elektiv angepaßt sind, zunächst eine Umwandlung erfahren im Sinne einer Virulenzabschwächung mit gleichzeitigem Verlust des antigenen Vermögens und daß hierin die eigentliche spezifische Abwehr besteht, die dem Organismus gegenüber allen Eindringlingen zu Gebote steht, die nicht an diese bestimmte Eingangspforte besonders angepaßt sind. Erst sekundär werden die Keime dann — ebenso wie avirulente Keime, die subcutan oder peritoneal eingeführt werden —, durch die normalen bactericiden Kräfte des Körpers abgetötet.

Wenn diese Umwandlung bei den auf dem natürlichen Wege durch eine Schleimhaut eindringenden Erregern besonders stark ausgesprochen ist, so handelt es sich, wie von *Neufeld* (a. a. O.) ausgeführt wurde, dabei vermutlich doch grundsätzlich um dieselben Vorgänge, die wir vielfach bei den gleichen Erregern nach anderweitiger, z. B. subcutaner Einführung beobachten können. Solche Veränderungen sehen wir bei subcutaner Einspritzung z. B. an Streptokokken bekanntlich um so stärker auftreten, je weniger virulent der betreffende Stamm ist, und wenn ein Septicämieerreger, wie es bei nicht maximal-virulenten Stämmen oft der Fall ist, subcutan erheblich langsamer oder unregelmäßiger oder erst bei erheblich größerer Dosis tötet als intraperitoneal, so dürfen wir den Grund dafür wohl immer darin suchen, daß im subcutanen Gewebe zum mindesten eine teilweise und vorübergehende Umwandlung des betreffenden Bakteriums in eine schwach virulente Modifikation eingetreten ist. Offenbar ist das bei subcutaner Einspritzung von Typhusbacillen bei Mäusen der Fall, wo ja, wie aus den oben wiedergegebenen Versuchen *Landaus* hervorgeht, sehr viel größere Dosen vertragen werden als intraperitoneal. Wir dürfen annehmen, daß dabei auch die immunisierende Wirkung der Typhusbacillen stark beeinträchtigt wird und daß sich daraus die auffallend schlechten Immunisierungsergebnisse unserer in Tab. III mitgeteilten Versuche erklären.

Die praktische Folgerung aus diesen Versuchen ist dieselbe, die bereits von *Neufeld* und *Killian* gezogen wurde, daß nämlich bei solchen Erregern, die die betreffende Tierart von den Verdauungswegen aus nicht zu infizieren vermögen, in der Regel auch eine Immunisierung per os nicht möglich zu sein scheint.

Vergleicht man die Versuche mit Typhus und Mäusetyphus an Mäusen und Meerschweinchen, so tritt in den Vordergrund die offenbar auf feinen biochemischen Unterschieden der beiden Erreger beruhende Verschiedenheit des Antigens: beide Tierarten lassen sich gegen Typhus

sehr viel leichter als gegen Mäusetyphus immunisieren. Demgegenüber tritt der Einfluß der Tierart entschieden zurück, speziell sehen wir beim Mäusetyphus keinen grundsätzlichen Unterschied zwischen den natürlich empfänglichen Mäusen und den unempfänglichen oder doch viel weniger empfänglichen Meerschweinchen.

In einer anderen Hinsicht äußert sich dagegen, wie schon hervorgehoben wurde, ein grundsätzlicher Unterschied zwischen beiden Tierarten, indem nämlich die Immunität bei Mäusen viel schneller abzuklingen scheint als beim Meerschweinchen. Da auch bei den Immunisierungsversuchen mit Strepto- und Pneumokokken die Immunität der Mäuse, die hier zum Teil einen außerordentlich hohen Grad erreicht, auffallend schnell abnimmt, so scheint es sich hier in der Tat um ein grundsätzlich verschiedenes Verhalten der Tierarten zu handeln.

Schlußsätze.

Ebenso wie in *Webers* Versuchen an Meerschweinchen ist auch bei Mäusen die Immunität gegen ip. Infektion mit Typhus um so stärker, je größere Mengen von Impfstoff gegeben wurden. In dieser Hinsicht gilt also für die Immunisierung gegen Typhus dasselbe wie für die Immunisierung gegen Mäusetyphus, aber die Immunität gegen Typhus läßt sich viel leichter und ohne Verluste schon durch einmalige ip. Einspritzung abgetöteter Kultur erreichen.

Verteilung des Impfstoffes auf mehrere, in bestimmten Zwischenräumen wiederholte Einspritzungen verbesserte — im Gegensatz zu den Erfahrungen von *Yoshioka* und *Killian* bei Strepto- und Pneumokokken — das Ergebnis nicht wesentlich.

Auch nach $^1/_2$stündigem Kochen im Dampftopf hat der Impfstoff noch gute immunisierende Wirkung, wenn auch wahrscheinlich dabei eine gewisse Abschwächung eintritt. Dagegen war ein 6 Wochen bei Zimmertemperatur aufgehobener Impfstoff in den angewandten Dosen unwirksam.

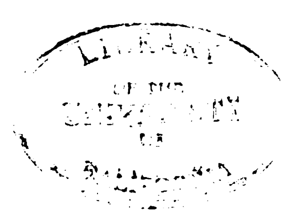
Subcutane Einspritzung des Impfstoffes wirkte viel schlechter als ip. und eine Immunisierung per os gelang im Gegensatz zum Mäusetyphus überhaupt nicht; auch ist die Giftwirkung des Impfstoffes, ebenso wie die krankmachende Wirkung lebender Kulturen von der Subcutis viel geringer als von der Bauchhöhle aus. Für diese Tatsachen wird eine gemeinsame Erklärung versucht (S. 656).

Lebende Kultur ergab sowohl bei ip. wie bei subcutaner Einspritzung deutlich bessere Immunisierungserfolge als tote.

Im Gegensatz zum Meerschweinchen klingt bei der Maus die Immunität auffallend schnell ab, so daß sie schon nach 3—4 Wochen kaum mehr nachweisbar war; entsprechende Beobachtungen bei der Immunisierung von Mäusen gegen Pneumokokken machen es wahrscheinlich, daß bei dieser Tierart die Immunität überhaupt schneller erlischt als bei anderen Arten.

*Hierzu zwei Beilagen der Verlagsbuchhandlung **Julius Springer** in **Berlin W 9***

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig



ZEITSCHRIFT
FÜR
HYGIENE
UND
INFEKTIONSKRANKHEITEN

BEGRÜNDET VON ROBERT KOCH UND CARL FLÜGGE

HERAUSGEGEBEN

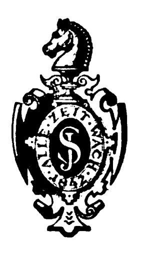
VON

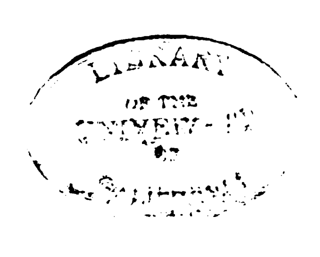
F. NEUFELD
BERLIN

M. HAHN
BERLIN

R. DOERR
BASEL

103. BAND. 4. HEFT
MIT 5 TEXTABBILDUNGEN
(AUSGEGEBEN AM 10. NOVEMBER 1924)





BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1924

Die **„Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten“**
erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, deren vier einen Band bilden. Der Band umfaßt ca. 40—50 Druckbogen.

Der für diese Zeitschrift errechnete Bandpreis hat seine Gültigkeit nur während der Dauer des Erscheinens.

An Sonderdrucken werden den Herren Mitarbeitern von jeder Arbeit im Umfange von nicht mehr als 24 Druckseiten bis 100 Exemplare, von größeren Arbeiten bis zu 60 Exemplare kostenfrei geliefert. Doch bittet die Verlagsbuchhandlung, nur die zur tatsächlichen Verwendung benötigten Exemplare zu bestellen. Über die Freiexemplare hinaus bestellte Exemplare werden berechnet. Die Herren Mitarbeiter werden jedoch in ihrem eigenen Interesse dringend gebeten, die Kosten vorher vom Verlage zu erfragen, um später unliebsame Überraschungen zu vermeiden.

Beiträge sind an

Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. F. Neufeld, Direktor des Instituts für Infektionskrankheiten „Robert Koch“, Berlin N 39, Föhrer Str. 2/3

oder

Herrn Geh. Hofrat Prof. Dr. M. Hahn, Direktor des Hygienischen Instituts der Universität Berlin, Berlin NW 7, Dorotheenstr. 28

oder

Herrn Professor Dr. R. Doerr, Direktor des Hygienischen Instituts der Universität Basel, Basel, Petersplatz 10

postfrei einzusenden.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Mitarbeiter auf knappeste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung auf das unbedingt erforderliche Abbildungsmaterial bedacht sein.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin W 9, Linkstr. 23/24
Fernsprecher: Amt Kurfürst, 6050—6053. Drahtanschrift: Springerbuch-Berlin
Reichsbank-Giro-Konto u. Deutsche Bank, Berlin, Dep.-Kasse C

Postscheck-Konten: für Bezug von Zeitschriften und einzelnen Heften: Berlin Nr. 20120 Julius Springer, Bezugsabteilung für Zeitschriften; für Anzeigen, Beilagen und Bücherbezug: Berlin Nr. 118935 Julius Springer.

103. Band. **Inhaltsverzeichnis.** 4. Heft.

MARTIN KIRCHNER

zu seinem 70. Geburtstag gewidmet

15. Juli 1924



(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Basel. —
Vorsteher: Prof. *R. Doerr.*)

Die Anaphylaxie gegen Erythrocytensuspensionen.

Von
G. Fischer.

Die Frage, ob Zellen (Spermatozoen, Erythrocyten, Bakterien) als Anaphylaktogene fungieren können, bietet ein über den Rahmen dieses Spezialthemas weit hinausgehendes Interesse. Der sichere Nachweis einer Anaphylaxie gegen zellige Elemente und ein tieferer Einblick in ihren Mechanismus würde nicht nur zahlreiche Probleme der menschlichen Pathologie (Vorgänge bei Infektionskrankheiten, Zufälle bei Bluttransfusionen, gewisse Formen der Idiosynkrasie usw.) einer befriedigenden Lösung annähern, sondern könnte auch einen mächtigen Einfluß auf die Vorstellungen ausüben, die man sich über das Wesen der Überempfindlichkeit gegen ungeformte (kolloidal gelöste) Eiweißkörper zu bilden hat. In der letztgenannten Beziehung lag bisher, wie bekannt, die Sache so, daß zwei Theorien einander gegenüberstanden. Die eine dieser Theorien nimmt an, daß der anaphylaktische Schock letzten Endes darauf beruht, daß ein Eiweißantigen und sein zugehöriger Antikörper in der Blutbahn (mit oder ohne Beteiligung normaler Bestandteile des Blutes) abreagieren, daß also ein rein humoraler Vorgang für die beobachteten krankhaften Störungen verantwortlich zu machen ist. Die andere behauptet dagegen, daß nicht die Antigen-Antikörper-Reaktion als solche den Organismus schädigt, sondern nur die Lokalisation der einen Reaktionskomponente (des Antikörpers) in bestimmten Gewebsparenchymen und der dadurch bedingte zellständige Reaktionsablauf. Die Mehrzahl der Forscher hat sich auf Grund einer ansehnlichen Reihe von Beobachtungen und Versuchsergebnissen dieser zweiten Hypothese, die man auch kurz als „celluläre Theorie" der Anaphylaxie bezeichnen kann, angeschlossen.

Auf den ersten Blick erscheint nun die Existenz einer echten Anaphylaxie gegen zellige Eiweißantigene mit der Lehre, daß der Antikörper an den Geweben des reagierenden Tieres oder Menschen fixiert sein muß, nicht recht vereinbar. Wie *Doerr* (*Weichardts* Ergebnisse der Hygiene, Bd. V, 1921, S. 139) auseinandergesetzt hat, kann man sich zwar vorstellen, daß eine *Sensibilisierung* durch Zellen erfolgt, da

eine langsame Lösung derselben hierbei nicht hinderlich sein würde; der *Schock* aber ist ein nach ganz kurzer Latenz (Sekunden oder wenigen Minuten) einsetzender und rasch ablaufender Vorgang, und es bleibt daher zunächst unverständlich, wie derselbe durch intakte, von ihren Membranen eingehüllte Zellen ausgelöst werden soll, da das in denselben eingeschlossene antigene Eiweiß mit dem an die Gewebe geketteten Antikörper nicht in Kontakt treten kann.

Mit der humoralen Auffassung würde sich hingegen der tatsächliche Nachweis einer Anaphylaxie gegen intakte Zellen ganz gut vertragen. Sie setzt eben nur das Vorhandensein von freiem, zirkulierendem Antikörper voraus; dieser kann aber mit intravenös reinjizierten antigenen Zellen natürlich jederzeit reagieren und wird von denselben bei der Temperatur des Warmblüters zweifellos sehr rasch gebunden, so daß die rein zeitliche Prämisse für einen Schocktod erfüllt erscheint. Warum die Bindung des Antikörpers an das reinjizierte Zellmaterial zum Schock und zum Exitus führen soll, braucht dabei zunächst nicht erörtert zu werden; von prinzipieller Bedeutung wäre in dem hier betrachteten Zusammenhang bloß die Erwägung, daß das Zustandekommen der schockauslösenden Antigen-Antikörper-Reaktion von der Form des Antigens (Eiweißsol oder Zelle) unabhängig wird, sobald man sich den Antikörper frei beweglich und im Reaktionsmilieu gelöst denkt.

Mit diesen Ausführungen soll selbstverständlich nicht gesagt sein, daß *die bloße Existenz* einer Anaphylaxie gegen geformte, zellige Antigene notwendigerweise die Verwerfung der cellulären Theorie nach sich ziehen würde. Eine derartige definitive Stellungnahme könnte wohl erst erfolgen, wenn das genannte Phänomen nicht nur festgestellt wird, sondern wenn seine genauere Analyse Aufschlüsse liefert, welche die Lehre von dem in den Erfolgsorganen lokalisierten Antikörper trotz aller bisher beigebrachten Argumente als unhaltbar erscheinen lassen. Uns kam es hier nur darauf an, auf eine der *möglichen* Konsequenzen der intensiveren Bearbeitung des Problems hinzuweisen und damit die relative Ausführlichkeit zu rechtfertigen, mit welcher in dieser Mitteilung Experimente wiedergegeben und diskutiert werden, die sich auf ein Gebiet von scheinbar untergeordneter Wichtigkeit beziehen, nämlich auf die *spezifische Anaphylaxie gegen Suspensionen artfremder Erythrocyten.* Es waren naheliegende technische Gründe, die uns veranlaßten, gerade diese Zellart auf ihre anaphylaktogenen Fähigkeiten zu prüfen; abgesehen davon liegen über die Erythrocytenanaphylaxie bereits umfangreichere Untersuchungen in der Literatur vor, deren Ergebnisse sich bei der Wahl der Versuchsanordnungen mit Vorteil verwerten ließen. Übrigens darf man es als möglich, wenn auch durchaus nicht als sicher hinstellen, daß die für Erythrocyten ermittelten

Gesetzmäßigkeiten auch für Zellen von anderem Bau und anderer Funktion (Spermatozoen, Leukocyten, fixe Organzellen, Bakterien, Pflanzenpollen usw.) Giltigkeit besitzen.

Bei der Inangriffnahme von experimentellen Studien über die Erythrocytenanaphylaxie wird man alsbald gewahr, daß ein unumstrittenes Fundament von Tatsachen vorläufig vollständig fehlt. Eine kurze Übersicht über die Angaben der einzelnen Autoren, welche sich mit der Angelegenheit befaßt haben, mag an dieser Stelle Platz finden, um zu zeigen, daß sich die bestehenden Widersprüche nicht nur auf nebensächliche Details und auf die Interpretation der erzielten Resultate beschränken, sondern daß nicht einmal darüber Einigkeit herrscht, ob und unter welchen Bedingungen der aktiv und der passiv anaphylaktische Grundversuch ein positives Ergebnis (letal verlaufenden Schock mit typischem Obduktionsbefund) liefert, wenn man artfremde Erythrocyten als präparierendes und schockauslösendes Antigen benutzt.

Doerr und *Moldovan* präparierten Meerschweinchen intraperitoneal mit einem Immunserum, das durch Immunisierung eines Kaninchens mit Hammelerythrocyten gewonnen worden war und einen hämolytischen Amboceptor vom Titer 1 : 1000 enthielt. Die passiv präparierende Dosis des Serums wurde mit 1,5 ccm bemessen. Nach 24 Stunden wurden die Meerschweinchen mit fallenden Mengen einer 50 proz. Hammelerythrocytensuspension intravenös injiziert; 0,02—1,0 ccm dieser Suspension bewirkten akuten Schocktod, 0,002—0,01 ccm schwere bis schwerste, aber in Genesung übergehende Symptome. Die überlebenden Tiere erwiesen sich als desensibilisiert („antianaphylaktisch"), d. h. sie vertrugen die neuerliche intravenöse Injektion der für sensibilisierte, aber noch nicht reinjizierte Merschweinchen sicher tödlichen Dosis von Hammelerythrocyten entweder reaktionslos oder doch unter wesentlich abgeschwächten Erscheinungen. *Doerr* und *Moldovan* überzeugten sich ferner, daß die gleichzeitige Injektion des Immunserums in die eine und der Erythrocytensuspension in die andere Jugularvene beim Meerschweinchen keinen Schock auslöst, und daß auch die Injektion von Gemischen erfolglos bleibt, gleichgiltig, ob man den Eintritt der Hämolyse vor der Injektion abwartet oder nicht. Sie betonen ausdrücklich, daß sich somit das Meerschweinchen bei der Anaphylaxie gegen artfremde Erythrocyten genau so verhält wie bei der Anaphylaxie gegen artfremde Serumproteine, und daß vor allem das Gelingen passiv anaphylaktischer Experimente an den Ablauf einer Latenzperiode gebunden ist.

Cecchini und *Meda* gelangten dagegen mit einer analogen Versuchsanordnung in 23 Einzelexperimenten zu einem völlig negativen Ergebnis; es gelang ihnen in keinem einzigen Falle bei heterolog passiv präparierten Meerschweinchen durch intravenöse Injektion der sorgfältig gewaschenen Erythrocyten typischen akuten Schock hervorzurufen. Nur eines der Tiere verendete 2 Minuten nach der Injektion; in dem betreffenden Protokoll findet sich aber die Notiz: „Sektion: *Embolie.*" Die zur passiven Präparierung verwendeten Immunsera stammten von Kaninchen, die mit Hammel-[1]), Rinder- und Menschenerythrocyten behandelt worden waren,

[1]) Warum *Cecchini* und *Meda* bei 11 von ihren 23 Einzelexperimenten gerade einen und denselben „Hammelblutamboceptor" unter geringfügiger Variation der sonstigen Versuchsanordnung benützt haben, ist nicht verständlich, da *Doerr* und *Pick* schon viel früher darauf aufmerksam gemacht haben, daß sich Anti-

und wurden den Meerschweinchen in Mengen von 0,5—2,0 ccm intraperitoneal eingespritzt; sie hatten zum Teil einen recht hohen hämolytischen Titer, der beim Antihammelerythrocytenserum sogar 0,00004 ccm betrug, für die anderen Sera mit 0,001 resp. 0,004 angegeben wird. Das Intervall zwischen präparierender und auslösender Injektion belief sich auf 24 Stunden; bei der auslösenden Injektion wurden zum Teil sehr beträchtliche Mengen von Erythrocyten in die Blutbahn gebracht (1,0—2,0 ccm der konzentrierten Suspensionen), worauf es wohl zurückzuführen ist, daß die Meerschweinchen zwar keine eigentlichen anaphylaktischen Erscheinungen zeigten, aber in einen eigentümlichen, innerhalb weniger Minuten wieder zurückgehenden Zustand gerieten, der als eine meist mit Lähmungen der Extremitäten verbundene Atonie beschrieben wird.

Cecchini und *Meda* bezeichnen die von ihnen benutzten Kaninchenimmunsera stets als „Amboceptoren" und meinen damit offenbar hämolytische Amboceptoren, wie aus ihren Ausführungen klar hervorgeht. Dazu wäre zweierlei zu bemerken. Unter „Amboceptoren" versteht man in der Immunologie amboceptorhaltige Immunsera, die ihres Komplementgehaltes durch die bekannte Prozedur des Inaktivierens beraubt, dabei aber auch in anderer Beziehung verändert worden sind. Es wäre nun wichtig zu erfahren, ob die genannten Autoren ihre hämolytischen Immunsera tatsächlich inaktiviert haben; das von *Doerr* und *Moldovan* verwendete Hammelhämolysin war jedenfalls *nicht* inaktiviert, da es die zugehörigen Blutkörperchen in vitro zu lösen vermochte. Es ist nicht ausgeschlossen, daß der auffallende Gegensatz der Versuchsergebnisse auf dieser differenten Behandlung der Sera, die zur passiven Sensibilisierung gedient hatten, beruht. Zweitens erscheint es *heute* nicht mehr zulässig, ein durch Immunisierung von Kaninchen mit artfremden Erythrocyten gewonnenes Antiserum kurzerhand einen hämolytischen Amboceptor zu nennen und es ausschließlich unter dem durch diese Bezeichnung präjudizierten Gesichtswinkel zu betrachten — es wäre denn, daß die gewählte Fragestellung die Berücksichtigung anderer Wirkungsqualitäten überflüssig macht. Diese Bedingung trifft aber für das Studium der Erythrocytenanaphylaxie nicht zu. Es soll zunächst aus gewissen Gründen ganz davon abgesehen werden, daß die Erythrocytensuspensionen, die man durch Waschen von Citratblut oder defibriniertem Blut erhält, nicht nur aus Erythrocyten, sondern auch aus Leukocyten und aus Blutplättchen oder Zerfallsprodukten derselben bestehen, und daß diese beiden Formelemente spezifische Antigenfunktionen entfalten, durch welche sie sich voneinander, wie auch von den Antigenen der Erythrocyten und des Blutplasmas unterscheiden (vgl. z. B. *Ilenne*, woselbst auch die Literatur über Plättchen als Antigene referiert wird). Selbst wenn man in den Erythrocyten den allein maßgebenden Bestandteil der auf die übliche Weise hergestellten Suspensionen sieht,

hammelerythrocytensera zur heterologen passiven Präparierung von Meerschweinchen in den meisten Fällen nicht eignen, weil sie oft nur Antikörper gegen das *Forssman*sche Antigen enthalten, welche durch die Gewebszellen des Meerschweinchens abgesättigt werden. Wenn *Cecchini* und *Meda* die Wahl eines „Hammelamboceptors" gerade damit zu motivieren versuchen, daß dieser Antikörper „für die Meerschweinchen eine besondere Affinität hat und also besonders leicht ‚sessil' im Sinne der entsprechenden Theorie der Anaphylaxie werden müßte", so braucht wohl nicht auseinandergesetzt zu werden, daß diese Begründung abzuweisen ist, weil sie auf der Vertauschung zweier völlig disparater Begriffe beruht. Der Antikörper gegen das *Forssman*sche Antigen geht an die Meerschweinchengewebe heran, weil er sich mit dem in ihnen enthaltenen *Forssman*schen Antigen verbindet; er wird hierbei neutralisiert und selbstverständlich reaktionsunfähig. Die celluläre Theorie der Anaphylaxie nimmt dagegen an, daß reaktionsfähige, nicht abgesättigte Antikörper zellständig sein oder zellständig werden können.

kann man ihre Antisera — soweit anaphylaktische Versuchsanordnungen in Betracht kommen — nicht mehr dadurch erschöpfend charakterisieren, daß man ihren hämolytischen Titer bestimmt. Die hämolytischen Amboceptoren richten sich bekanntlich nur gegen ein in den *hämoglobinfreien Stromata* vorhandenes Antigen. In dem Zeitraum, der zwischen der Arbeit von *Doerr* und *Moldovan* und jener von *Cecchini* und *Meda* liegt (1910—1924), sind aber Mitteilungen erschienen, welche keinen Zweifel bestehen lassen, daß auch dem Hämoglobin antigene, und zwar spezifische Fähigkeiten zugestanden werden müssen. Wie schon früher *Leblanc, Ide, Demees, Klein, Leers* u. a., konnten neuerdings auch *Bradley* und *Sansum, Higashi, Hektoen* und *Schulhof, Heidelberger* und *Landsteiner* durch Immunisierung mit Hämoglobin präcipitierende Sera gewinnen, welche einen ziemlich hohen Grad von Artspezifität aufwiesen und — wenigstens zum Teile — auch für Hämoglobin spezifisch waren, indem sie mit anderen Antigenen der gleichen Blutart nicht oder nur in minimalem Grade reagierten; so wirkten die Antisera von *Demees, Higashi, Heidelberger* und *Landsteiner* auf korrespondierende Erythrocyten fast gar nicht mehr lösend und gaben mit den zugehörigen Serumproteinen keine oder nur spurweise Präcipitation. *Higashi* vermochte ferner — was speziell für die „Erythrocytenanaphylaxie" in die Wagschale fällt — an Meerschweinchen anaphylaktische Versuche mit positivem Resultat auszuführen, wenn er seine aus Hunde- und Pferdeerythrocyten hergestellten und durch Umkrystallisieren gereinigten Hb.-Präparate als Anaphylaktogene benutzte. Wenn somit *Cecchini* und *Meda* konstatieren, daß 3 Antisera von Kaninchen, obwohl sie hämolytische Amboceptoren enthielten, nicht imstande waren, Meerschweinchen passiv gegen die intravenöse Reinjektion der betreffenden Erythrocytensuspensionen zu sensibilisieren, so berechtigt das nicht zu der Aussage, daß es keine passiv übertragbare Erythrocytenanaphylaxie gibt. Liegen überdies positive Befunde, wie die von *Doerr* und *Moldovan* vor, so ist nur der Schluß erlaubt, daß die von *Cecchini* und *Meda* verwendeten Antisera kein passives Präparierungsvermögen besaßen, daß also die in vitro titrierbaren hämolytischen Amboceptoren wahrscheinlich keinen Zustand der Überempfindlichkeit gegen die Blutkörperchen, auf die sie eingestellt sind, erzeugen können.

Ähnlichen Gegensätzen begegnet man auch in den Angaben jener Autoren, welche an Meerschweinchen *aktiv anaphylaktische Versuche* mit artfremden Blutkörperchen angestellt haben. *Thomsen*, der auf die Befreiung der Erythrocyten vom anhaftenden Serum besondere Sorgfalt verwandte, konnte nie typisch anaphylaktische Erscheinungen beobachten, wenn er sowohl für die Sensibilisierung als für die Reinjektion *Blutkörperchenaufschwemmungen* benutzte. Dagegen stellten sich charakteristische Symptome ein, und der Exitus erfolgte nach 20 bis 80 Minuten, wenn die mit Erythrocyten sensibilisierten Tiere mit *gelösten Blutkörperchen* oder mit einem aus denselben dargestellten *Hämoglobinpräparat* reinjiziert wurden. *Thomsen* hat die Reinjektion stets intraperitoneal ausgeführt[1]) und will daher die Differenz zwischen gelösten und ungelösten Blutkörperchen so erklären, daß die letzteren in der Bauchhöhle nur langsam in Lösung gehen, so

[1]) *Schiff* und *Moore* haben diesen Umstand offenbar völlig übersehen, da sie bei der Besprechung der Versuche von *Thomsen* ausstellig bemerken, dieser Autor hätte „nicht das strenge Kriterium des akuten Todes verwendet, sondern auch den Tod nach einer Reihe von Stunden", und selbst diese Spättode wären nur nach sehr hohen Reinjektionsdosen eingetreten. Diese Kritik wäre nur gerechtfertigt, wenn *Thomsen* intravenös reinjiziert hätte; bei der intraperitonealen Probe sind große Dosen notwendig, und diese bewirken (auch bei maximal sensibilisierten Meerschweinchen) nicht mehr als Exitus in $^1/_2$—2 Stunden (vgl. *Doerr*, Allergie und Anaphylaxie in Kolle-Wassermanns Handbuch, 2. Aufl., 2. Band, S. 985).

daß das schockauslösende Antigen ganz allmählich frei und reaktionsfähig wird; es soll somit infolge der auf einen längeren Zeitraum verteilten Absättigung des Antikörpers eine Desensibilisierung unter Vermeidung von Schockphänomenen stattfinden. Als wirksames Anaphylaktogen betrachtet nämlich *Thomsen das Hämoglobin;* dieses kann natürlich bei der intraperitonealen Reinjektion nur dann sofort in Aktion treten, wenn es im gelösten Zustande einverleibt wird, während es für die Sensibilisierung und für die Desensibilisierung irrelevant sein muß, ob man Hämoglobinlösungen oder intakte Erythrocyten parenteral zuführt. Wichtig ist, daß *Thomsen* in seinen Versuchen die anaphylaktogenen Funktionen der Serumproteine von jenen der Erythrocyten zu differenzieren vermochte. Mit Serum präparierte Meerschweinchen waren für die homologen (gelösten) Blutkörperchen nicht überempfindlich, und ebensowenig reagierten mit Erythrocyten sensibilisierte Tiere auf Reinjektionen von homologem Serum. Auch ließen sich Meerschweinchen, die gegen Serum anaphylaktisch waren, durch Injektion der zugehörigen Blutkörperchen nicht desensibilisieren und umgekehrt. Angesichts dieser durch eine große Zahl von Versuchsprotokollen belegten Aussagen *Thomsens* geht es nicht an, die mit Blutkörperchen erzielten Ergebnisse als Serumüberempfindlichkeit zu deuten und auf die Serumspuren zu beziehen, die bekanntlich auch wiederholt und mit großen Mengen Kochsalzlösung gewaschenen Erythrocyten noch immer anhaften; dieser Standpunkt läßt sich höchstens gegenüber den Arbeiten von *Pfeiffer* sowie *Pfeiffer* und *Mita* vertreten (*Doerr*, Kolle-Wassermanns Handb., 2. Aufl., 2. Band).

Schiff und *Moore* sensibilisierten Meerschweinchen durch subcutane Injektion von 7 mal mit dem 50fachen Volumen Kochsalzlösung gewaschenen Erythrocyten; von 2 Einzelexperimenten abgesehen erhielt jedes Tier nur *eine einzige Einspritzung* von meist 0,1 ccm der 100proz. Blutkörperchenaufschwemmung. Die Reinjektion wurde fast immer schon nach 13—17 Tagen, und zwar *intravenös*, ausgeführt; an Reinjektionsmaterial verwendeten *Schiff* und *Moore* dieselben Suspensionen und variierten die Dosis innerhalb weiter Grenzen (0,001—1,0, ja 5,0 ccm, bezogen auf Vollblut). 30 Meerschweinchen wurden mit Hammel-, 19 mit Rinder- und 14 mit Menschenblutkörperchen präpariert; von diesen 63 Tieren reagierten bei der Probe 7 (11%) mit typischem akuten Schocktod. Ob die gegen Erythrocytensuspensionen anaphylaktischen Meerschweinchen nicht auch gegen das homologe Serum überempfindlich waren, haben *Schiff* und *Moore* nicht untersucht. Daß sich Meerschweinchen so leicht und regelmäßig mit Serumeiweiß sensibilisieren lassen, während eine Anaphylaxie gegen Blutkörperchenaufschwemmungen nur in 11% der Versuche zustande kam, wollten *Schiff* und *Moore* auf Verschiedenheiten der Antikörperbildung beziehen; sie hielten es für möglich, daß die Differenzen zwischen Serum- und Blutkörperchenanaphylaxie ausgeglichen werden können, wenn man für Erythrocytenantigene einen anderen Präparierungsmodus wählt, sahen sich aber nicht veranlaßt, dieser Frage experimentell näherzutreten.

Die auffallende Inkonstanz der positiven Resultate, die mit nichtgelösten Erythrocyten erzielt wurden, bewog *Doerr* zu Zweifeln, ob es sich bei den an den reagierenden Tieren beobachteten Erscheinungen überhaupt um echte Anaphylaxie handle. Bei der Immunisierung mit Blutkörperchen können neben Hämolysinen auch *Hämagglutinine* entstehen; reinjiziert man dann die betreffenden Blutzellen intravenös, so kann die intravasale Verklumpung derselben zu Embolien, Thrombosen und auch zum Schocktod mit sekundärer Lungenblähung führen. *Doerr* war hierbei auch durch Experimente von *Zinsser* und *Parker* beeinflußt, aus denen hervorging, daß Bakterienzellen entweder gelöst oder extrahiert werden müssen, wenn sie den Uterus spezifisch präparierter Meerschweinchen zur Kontraktion bringen sollen. Dieser Umstand mußte in der Tat im Vereine mit der von *Thomsen*

konstatierten Wirksamkeit gelöster und der Unwirksamkeit ungelöster Erythrocyten den Gedanken nahelegen, daß eine schockartige Reaktion, wenn sie nach der Reinjektion ungelöster Blutkörperchen ab und zu eintritt, nicht auf einem anaphylaktischen Mechanismus, sondern auf einem davon verschiedenen Vorgang beruhen dürfte. Allerdings betont *Doerr* ausdrücklich, daß *Coca* den entgegengesetzten Standpunkt vertritt. *Coca* prüfte die Wegsamkeit der Lungengefäße im anaphylaktischen Schock des Kaninchens und konstatierte dieselben Verhältnisse, gleichgültig, ob der Schock durch intravenöse Injektion von gelöstem Protein oder von Erythrocyten ausgelöst wurde. Die Forderung von *Doerr*, am isolierten Uterus spezifisch präparierter Meerschweinchen Versuche mit Erythrocytensuspensionen anzustellen, wurde bisher leider nicht erfüllt, so daß es unentschieden bleibt, ob die von *Zinsser* und *Parker* für die Bakterienanaphylaxie ermittelten Gesetze auch für die Anaphylaxie gegen Blutkörperchen gelten oder nicht.

Dagegen wurden die aktiv anaphylaktischen Experimente mit Erythrocytensuspensionen von *Moldovan*, *Zolog* und *Tirica* erneut aufgenommen. Diese Autoren sensibilisierten Meerschweinchen mit mindestens 0,2 ccm sorgfältigst gewaschener *Pferdeerythrocyten (einer bisher noch nicht verwendeten Blutkörperchenart)* subcutan und reinjizierten nach einem Intervall von wenigstens 14 Tagen 0,01—0,1 ccm derselben Suspensionen intravenös; die Tiere verendeten regelmäßig im typischen akuten Schock und die Sektion ergab auch die charakteristische Lungenblähung. Oft waren allerdings die Lungen nicht nur gebläht, sondern auch ödematös und von Infarkten durchsetzt, Veränderungen, die jedoch nach Ansicht der genannten Autoren nicht als Todesursache betrachtet werden konnten. Wurden nicht Pferde-, sondern *Rindererythrocyten* als Antigen benutzt, *so genügte eine einzige präparierende Injektion nicht*, um die Tiere maximal überempfindlich zu machen, hierzu waren vielmehr *3 subcutane, intraperitoneale oder intravenöse Einspritzungen in Zwischenräumen von je 5 Tagen erforderlich.* Dann aber vermochte die intravenöse Reinjektion (8—10 Tage nach der letzten präparierenden Einspritzung mit 0,005 bis 0,01 ccm ausgeführt) konstant den akuten Schocktod auszulösen. Nach *Moldovan*, *Zolog* und *Tirica* läßt sich die Überempfindlichkeit gegen artfremde Erythrocyten auch passiv übertragen; die in Aussicht gestellte Veröffentlichung der einschlägigen Versuchsprotokolle ist indes unseres Wissens noch nicht erfolgt. Endlich wird noch hervorgehoben, daß mit Pferdeerythrocyten sensibilisierte Meerschweinchen auf die intravenöse Reinjektion von 0,1 ccm Pferdeserum gar nicht reagierten, daß also der erzeugte hypersensible Zustand nicht als bloße Serumüberempfindlichkeit aufzufassen war. *Moldovan*, *Zolog* und *Tirica* ziehen aus ihren Experimenten den Schluß, daß es eine echte Anaphylaxie gegen rote Blutkörperchen gibt und daß dieselbe beim Meerschweinchen leicht und regelmäßig hervorgerufen werden kann. Nach ihrer Ansicht muß es sich hier um eine Wirkung der humoralen, im Blute des Versuchstieres zirkulierenden Antikörper auf das reinjizierte, in den Blutzellen enthaltene Antigen handeln. Sie unterscheiden daher beim Meerschweinchen *2 voneinander verschiedene Formen der Anaphylaxie: die Anaphylaxie gegen gelöste Antigene*, in welchem Falle der Antikörper an Zellen fixiert sein muß, und *die Anaphylaxie gegen Zellen*, die das Vorhandensein von gelöstem (freiem) Antikörper zur Voraussetzung hat. Durch die Existenz des zweiten Reaktionsmechanismus würde sich das Meerschweinchen in seinem Verhalten gegen anaphylaktische Antigene dem Kaninchen nähern. Ob diese Folgerungen in ihrer Totalität aufrechtzuerhalten sind, könnte sich jedoch erst aus einer genaueren Analyse der Blutkörperchenanaphylaxie ergeben. Vorderhand stehen *3 Behauptungen* einander gegenüber, deren Gegensätzlichkeit nur durch die besonderen experimentellen Bedingungen, die zu ihrer Formulierung führten, einigermaßen überbrückt wird:

1. Durch ungelöste Blutkörperchen können anaphylaktische Reaktionen überhaupt nicht ausgelöst werden (*Thomsen*, Intraperitoneale Reinjektion).

2. Aktiv anaphylaktische Versuche am Meerschweinchen geben auch bei Verwendung ungelöster Erythrocyten positive Resultate, aber nur in 11% der Fälle (*Schiff* und *Moore*, Einmalige subcutane Sensibilisierung, intravenöse Reinjektion). Eine passive Übertragung der Anaphylaxie vom Kaninchen auf das Meerschweinchen ist nicht möglich (*Cecchini* und *Meda*).

3. Meerschweinchen lassen sich regelmäßig gegen die intravenöse Reinjektion gewaschener (ungelöster) Blutkörperchen aktiv präparieren, derart, daß sie auf die Probe mit relativ kleinen Reinjektionsdosen (0,005—0,1 ccm) mit typischem, akut letalem Schock reagieren (*Moldovan*, *Zolog* und *Tirica*, Einmalige aktive Sensibilisierung mit besonderen Blutkörperchenarten oder wiederholte aktivpräparierende Injektionen mit jenen Sorten von Erythrocyten, die bei einmaliger Vorbehandlung die Tiere nicht anaphylaktisch machen). Der überempfindliche Zustand ist passiv übertragbar (*Doerr* und *Moldovan*, *Moldovan*, *Zolog* und *Tirica*).

Thomsen sowie *Moldovan*, *Zolog* und *Tirica* stimmen in dem Punkte überein, daß mit Blutkörperchen sensibilisierte Meerschweinchen keine Erscheinungen zeigen, wenn man sie mit dem homologen Serum reinjiziert; als Antigen können daher nur die Zellen der Erythrocytensuspensionen, nicht aber Serumreste, die nicht völlig entfernt wurden, in Betracht gezogen werden. *Cecchini* und *Meda* sprechen dagegen — ohne irgendeinen Beweis zu erbringen — die Vermutung aus, daß *Doerr* und *Moldovan* bei ihren positiv verlaufenen Versuchen über heterologe passive Erythrocytenanaphylaxie durch solche Serumreste getäuscht worden seien, obwohl schon *Schiff* und *Moore* darauf hingewiesen haben, daß diese Vermutung in Anbetracht der kleinen Erythrocytenmengen, durch welche *Doerr* und *Moldovan* akuten Schock und Exitus zu erzielen vermochten (0,001—0,01 ccm, bezogen auf defibriniertes Vollblut), entkräftet wird. Selbst wenn man annehmen wollte, daß die Waschprozedur so unvollkommen war, daß noch 10% Serum in der Erythrocytensuspension zurückblieben, könnten 0,001—0,01 ccm der letzteren nicht mehr als 0,0001—0,001 ccm Serum enthalten, Dosen, welche auch auf Meerschweinchen mit hochgradiger Serumanaphylaxie nicht schockauslösend wirken.

Bei dieser Sachlage kann die erste Aufgabe einer gründlichen Neubearbeitung der Erythrocytenanaphylaxie nur darin bestehen, *daß man die Ergebnisse überprüft, die man erzielt, wenn man die klassischen Versuchsanordnungen (aktives, homolog und heterolog passives Experiment) anwendet und dabei Erythrocytensuspensionen als Antigene benutzt.* Die vorliegende Mitteilung soll vorwiegend diesem Zwecke entsprechen.

I. Einmalige Sensibilisierung mit gewaschenen Pferdeerythrocyten, intravenöse Reinjektion mit Erythrocyten und mit Pferdeserum.

Die Erythrocyten wurden teils aus Zitratblut, teils aus defibriniertem Blute durch 5maliges Waschen mit großen Quantitäten physiologischer Kochsalzlösung gewonnen. Das letzte Waschwasser gab keine Eiweißreaktion mehr (Kochprobe, Essigsäure-Ferrocyankalium). Die Präparierung erfolgte subcutan unter die Brusthaut, die Reinjektion in die linke Vena jugularis; Intervall 21 Tage. Die angegebenen Dosen der Erythrocyten entsprechen den Volumina der der Waschung unterworfenen Blutproben; das Serum stammte aus der gleichen Blutprobe,

welche die zur Reinjektion verwendeten Blutkörperchen geliefert hatte, was nach unseren Erfahrungen nicht ohne Bedeutung ist. Die Citraterythrocyten werden im nachstehenden Protokoll kurz mit Z-E, jene aus defibriniertem Blute mit D-E bezeichnet.

Sensibilisierung am 6. XI. 1928 mit	Reinjektion am 26. XI. mit	Resultat
0,2 ccm Z-E	0,01 ccm D-E	θ
0,2 „ „	0,02 „ „	Krämpfe, schwerste Dyspnöe, überlebt
0,2 „ „	0,02 „ „	fast θ
0,2 „ D-E	0,02 „ „	**† 5 Min., typische Lungenblähung, Ekchymosen.**
0,2 „ „	0,01 „ „	Dyspnöe, sonst θ
0,2 „ „	0,01 „ „	Desgl.
0,3 „ „	0,01 „ „	Dyspnöe, Somnolenz, überlebt
0,4 „ Z-E	0,02 „ „	fast θ
0,4 „ „	0,02 „ „	„ θ
0,4 „ „	0,02 „ „	„ θ
0,4 „ D-E	0,01 „ „	somnolent, überlebt
0,4 „ „	0,02 „ „	**† 4 Min., Lungenblähung, Ekchymosen**
0,4 „ „	0,02 „ „	fast θ
0,3 „ Z-E	0,2 ccm Pferdeserum	**† 7 Min., Lungenblähung**
0,3 „ „	0,1 „ „	leichte Symptome
0,3 „ „	0,1 „ „	θ
0,3 „ D-E	0,5 „ „	fast θ
0,3 „ „	0,2 „ „	**† 2 Min., Lungenblähung, Ekchymosen**

Von 13 mit 0,2—0,4 ccm Pferdeerythrocyten durch einmalige subcutane Injektion aktiv sensibilisierten Meerschweinchen reagierten somit nur 2 (ca. 15%) mit akutem Schocktod und 1 mit charakteristischen, schweren, aber nicht letal ablaufenden Symptomen. Die Versuchsserie lieferte also ein ganz ähnliches Resultat, wie die zitierten Experimente von *Schiff* und *Moore* mit Hammel-, Menschen- und Rinderblutkörperchen; eine bevorzugte Stellung der Pferdeerythrocyten läßt sich aus derselben nicht herauslesen. Wenn *Moldovan, Zolog* und *Tirica* schon durch eine einzige präparierende Injektion von Pferdeerythrocyten regelmäßig maximale Anaphylaxie gegen die intravenöse Reinjektion derselben Zellart erzielten, so kann dies entweder nur daran liegen, daß sie im allgemeinen höhere Reinjektionsdosen einspritzten (die Angaben dieser Autoren sind nur summarisch und informieren nicht über Zahl und Art ihrer Einzelversuche), oder man muß annehmen, daß sich die Suspensionen ein und derselben Blutkörperchenart noch in irgendeiner unbekannten Beziehung voneinander unterscheiden können, die vielleicht durch die Individualität des blutspendenden Tieres, durch das Alter der Suspension, durch Verschiedenheiten des Defibrinieraktes usw. bedingt werden.

2 von 5 Tieren reagierten auch auf Serum mit letalem Schock; die wirksamen Reinjektionsdosen waren jedoch so hoch (0,2 ccm), daß sich die Schocktode nach der Reinjektion mit Blutkörperchen (0,02 ccm) nicht durch eine bestehende Serumüberempfindlichkeit erklären lassen. Indes soll zugegeben werden, daß die Seltenheit der positiven Ergebnisse in der ganzen Versuchsserie die Beurteilung der Spezifitätsverhältnisse sehr erschwert. Es galt daher zunächst, *einen konstanten Versuchsausfall* zu erzielen, um sich dadurch die Möglichkeit einer sicheren Auswertung der letalen Reinjektionsdosen für Blutkörperchen und homologes Serum zu verschaffen. Nun ist es bekannt, daß sich Immunitätszustände, wozu ja auch die Anaphylaxie gehört, beträchtlich steigern lassen, wenn man die betreffenden Antigene nicht einmal, sondern *wiederholt unter Einhaltung bestimmter Zeitintervalle* einspritzt; für Anaphylaktogene von schwachem antigenen Vermögen oder für sehr stark verdünnte Anaphylaktogenlösungen ist dieses Verfahren übrigens wiederholt sowohl in älterer wie in neuerer Zeit empfohlen und mit Erfolg angewendet worden (*Uhlenhuth* und *Haendel*, *Briot* und *Aynaud*, *Moldovan*, *Zolog* und *Tirica* u. a.). Es wurden daher in den nächsten Serien die Meerschweinchen *dreimal* subcutan mit Erythrocytensuspensionen vorbehandelt und 10 Tage nach der letzten präparierenden Einspritzung intravenös reinjiziert.

II. Dreimalige Sensibilisierung mit je 0,2 ccm Kaninchenerythrocyten; intravenöse Reinjektion. Versuche, den anaphylaktischen Zustand homolog passiv zu übertragen.

Die Erythrocyten stammten von Kaninchen, die aus der Carotis entblutet wurden. Ein Teil des Blutes wurde in Natriumcitratlösung, der Rest in einem Kolben mit Glasperlen aufgefangen und defibriniert; die aus den beiden Proben durch Waschen gewonnenen Erythrocyten sind in den Protokollen mit Z-E (Citraterythrocyten) und D-E (Erythrocyten aus defibriniertem Blute) bezeichnet. L bedeutet Lungenblähung, H Hämorrhagien, die an der Pleura und auf der Schnittfläche der Lungen der obduzierten Tiere zu sehen waren. Die 3 sensibilisierenden Injektionen wurden am 2., 8. und 14. November, die Reinjektion am 23. November 1923 ausgeführt.

3malige Sensibilisierung mit	Reinjektion mit	Resultat
0,2 ccm D-E	0,002 ccm D-E	Dyspnöe, sonst θ
0,2 „ Z-E	0,005 „ „	schwere Dyspnöe, Juckreiz, Hustenstöße, erholt sich rasch.
0,2 „ „	0,0075 ccm D-E	† 5 Min., L, H
0,2 „ D-E	0,01 ccm D-E	† 5 „ „ „
0,3 „ „	0,01 „ „	† 3 „ „ „
0,3 „ „	0,01 „ Z-E	† 4 „ „ „
0,4 „ Z-E	0,01 „ D-E	† 5 „ „ „

8malige Sensibilisierung mit	Reinjektion mit	Resultat
0,3 ccm Z-E	0,01 ccm D-E	schwerster Schock, fällt in Krämpfen um, erholt sich aber und überlebt.
0,3 „ „	0,01 „ „	† 5 Min., L, keine H
0,4 „ D-E	0,01 „ „	† 4 „ „ „ „
0,4 „ „	0,01 „ „	schwerster Schock, fällt um, geht aber erst nach einer Stunde ein; keine Lungenblähung, keine Hämorrhagien.

Waren also die Reinjektionsdosen nicht zu niedrig bemessen (0,0075 ccm Erythrocytensuspension oder mehr), *so reagierten alle Meerschweinchen ohne Ausnahme mit akut letalem Schock.* (Die zwei Tiere, welche sich trotz schwerster Symptome dauernd oder vorübergehend erholten, waren insofern nicht unbeeinflußt, als vor die Reinjektion ein massiver Aderlaß aus der Carotis eingeschaltet wurde, der in manchen Fällen den folgenden Schock in geringem Maße abzuschwächen scheint; sie stören somit nicht die absolute Konstanz der erzielten maximalen Schockreaktionen.) Sowohl für die Präparierung als für die Reinjektion war es gleichgiltig, ob die Erythrocytensuspensionen aus Citratblut oder aus defibriniertem Blute dargestellt wurden; weder die sensibilisierende noch die schockauslösende Wirkung schien somit von den mit dem Defibrinierakt verbundenen Vorgängen (Fibrinabscheidung, Bildung der sog. „Gerinnungsgifte", Alteration der Erythrocyten usw.) abzuhängen, so daß in den folgenden Versuchsserien von der getrennten Prüfung der Citraterythrocyten abgesehen und nur mehr das aus defibriniertem Blute gewonnene Material als Antigen benutzt wurde. Bei den im akuten Schock verendeten Tieren ergab die Sektion stets *typische Lungenblähung;* das Lungengewebe war nicht ödematös, sondern nur stark lufthaltig und entleerte auf Druck wenig dunkles, flüssiges Blut. Meist fanden sich einzelne Hämorrhagien unter dem serösen Überzug der Lunge, wie auch auf der Schnittfläche; sie waren aber klein, stecknadelkopf- bis höchstens linsengroß und *fehlten bei zwei Meerschweinchen völlig.* Ebenso wurden Blutungen bei dem letzten, erst nach einer Stunde eingegangenen Tier völlig vermißt, obwohl dasselbe auf die Reinjektion mit schweren Schockerscheinungen geantwortet hatte.

Bei den letzten 4 Meerschweinchen der obigen Serie wurde unmittelbar vor der intravenösen Reinjektion ein Aderlaß aus der Carotis gemacht, der 8—12 ccm Blut lieferte. Die aus den Blutproben abgeschiedenen Sera wurden gemischt und zur *homolog passiven Präparierung* von 5 Meerschweinchen verwendet. Eine kleine Partie des Mischserums wurde auch inaktiviert und in derselben der Gehalt an hämolytischen Amboceptoren für Kaninchenerythrocyten bestimmt; die Titration (5% Aufschwemmung von Kaninchenblutkörperchen, 0,05 Meerschweinchenkomplement, 2,5 ccm Reaktionsvolum) ergab:

1 : 50 . . . . . . komplette Lyse
1 : 100. . . . . . fast komplette Lyse
1 : 200. . . . . . keine Lyse

Der passiv anaphylaktische Versuch verlief fast vollkommen negativ:

Meerschw. Nr. 13 erhält am 23. XI. 0,3 ccm nichtinaktiviertes Mischserum ip., nach 21 Stunden 0,02 Kaninchen-E iv.	θ
Meerschw. Nr. 14, 0,5 Mischserum ip., nach 21 Stunden 0,02 Kaninchen-E. iv.	θ.
Meerschw. Nr. 15, 1,0 Mischserum ip., nach 21 Stunden 0,01 Kaninchen-E. iv.	θ
Meerschw. Nr. 16, 2,0 Mischserum ip., nach 65 Stunden 0,01 Kaninchen-E. iv.	Dyspnöe, Kaubewegungen, Reiben der Schnauze und Zehen. Erholt sich und überlebt.
Meerschw. Nr. 17, 2,5 Mischserum ip., nach 65 Stunden 0,01 Kaninchen-E. iv.	Heftiger Juckreiz, Dyspnöe, Zuckungen; erholt sich und überlebt.

Es sei speziell hervorgehoben, daß dieselbe Kaninchenblutkörperchensuspension zur Reinjektion der Tiere verwendet wurde, wie bei den aktiv anaphylaktischen Experimenten dieser Serie mit dem einzigen Unterschied, daß die Suspension inzwischen 1—3 Tage im Kühlschrank aufbewahrt worden war; es ist nicht wahrscheinlich, daß der letztgenannte Umstand zu einem Verlust der früher ausgeprägten schockauslösenden Wirkung der Erythrocytenaufschwemmung geführt und das Versagen der passiven Versuchsanordnung verschuldet hat. Eher könnte man daran denken, daß sich das übliche Schema der passiven Serumanaphylaxie auf die Überempfindlichkeit gegen rote Blutkörperchen nicht anwenden läßt und daß es daher unzweckmäßig ist, zwischen die Einverleibung des passiv präparierenden Immunserums und die Reinjektion des zelligen Antigens einen Zeitraum von 21—65 Stunden einzuschalten. *Moldovan* und seine Mitarbeiter stellen sich ja vor, daß die Erythrocytenanaphylaxie auf einer Reaktion von zirkulierendem Antikörper mit den reinjizierten Zellen beruht; dann müßte man das Optimum der Wirkung bekommen, wenn man die beiden Reaktionskomponenten *gleichzeitig* oder *unmittelbar nacheinander* in die Blutbahn bringt. Dieser Überlegung wurde durch eine Variation der eben diskutierter Versuchsserie in folgender Weise Rechnung getragen.

12 Meerschweinchen wurden am 2., 9. und 18. II. 1924 mit je 0,2 ccm gewaschenen Kaninchenerythrocyten subcutan sensibilisiert.

Am 29. II. (nach 11 Tagen) erhielten 5 von diesen Tieren je 0,02 ccm einer Kaninchenerythrocytensuspension intravenös; die Suspension war aus defibriniertem Blute durch sorgfältiges Waschen hergestellt und *dann durch 3 Tage im Kühlschrank aufbewahrt worden, um festzustellen, ob das längere Stehen die schock-*

auslösende Wirkung beeinträchtigt (siehe oben). *Das war nicht der Fall, denn alle 5 Meerschweinchen verendeten 2—5 Minuten nach der Reinjektion im typischen Schock, wodurch auch die Konstanz der positiven Resultate nach 3maliger Sensibilisierung aufs neue bestätigt erschien.*

Die restlichen 7 Meerschweinchen wurden am gleichen Tage (29. II.) entblutet, ihre Sera gemischt und das Mischserum wieder zur homolog passiven Präparierung normaler Meerschweinchen verwendet. Nur erfolgte die Einverleibung des Immunserums diesmal *intravenös* und nicht intraperitoneal, um das Intervall zwischen der Injektion des Antikörpers und jener des Antigens durch Eliminierung der Resorptionszeit beliebig abkürzen zu können. Das Ergebnis war jedoch wieder völlig negativ.

Meerschw. Nr. 20 erhält 2,0 ccm Mischserum iv., *nach 2 Min.* 0,06 ccm Kaninchen-E. in die andere Jugularis . . .	θ
Meerschw. Nr. 21, 2,0 Mischserum iv., nach 2 Min. 0,03 ccm Kaninchen-E. in die andere Jugularvene	θ
Meerschw. Nr. 22, 2,0 Mischserum iv., *nach 3 Min.* 0,03 ccm Kaninchen-E. iv.	θ
Meerschw. Nr. 23, 2,0 Mischserum iv., *nach 86 Min.* 0,06 ccm Kaninchen-E. iv.	θ
Meerschw. Nr. 24, 2,0 Mischserum iv., *nach 4 Std.* 0,06 ccm Kaninchen-E. iv.	Dyspnöe, Hustenstöße, sonst θ
Meerschw. Nr. 25, 2,0 Mischserum iv., *nach 6 Std.* 0,06 ccm Kaninchen-E. iv.	θ
Meerschw. Nr. 26, 2,0 Mischserum iv., *nach 21 Std.* 0,06 ccm Kaninchen-E. iv.	θ
Meerschw. Nr. 27, 5,5 Mischserum iv., *nach 21 Std.* 0,06 ccm Kaninchen-E. iv.	θ
Meerschw. Nr. 28, 5,5 Mischserum iv., *nach 1 Std.* 0,06 ccm Kaninchen-E. iv.	θ

Obwohl das Intervall zwischen 2 Minuten und 21 Stunden vielfach abgestuft wurde und die Dosen des Mischserums, dessen passiv präparierende Fähigkeit geprüft werden sollte, sehr hoch (mit 2,0 bis 5,5 ccm) bemessen waren, reagierte doch kein einziges Meerschweinchen mit unzweideutigen anaphylaktischen Symptomen; dazu kommt noch, daß wir als Antigen dieselbe Erythrocytensuspension benützten, deren kräftig schockauslösende Wirkung kurz vorher an 5 aktiv präparierten Tieren festgestellt worden war. Selbstverständlich folgt daraus nicht, daß die Erythrocytenanaphylaxie überhaupt nicht passiv übertragen werden kann; es wird noch gezeigt werden, wie übereilt ein derartiger Schluß wäre. Wohl aber lehren die negativen Ergebnisse, daß das Serum von Meerschweinchen, die gegen Erythrocytensuspensionen im höchsten Grade aktiv anaphylaktisch sind, keinen Antikörper gegen das betreffende Antigen enthalten muß, daß also die aktive Überempfindlichkeit gegen zellige Antigene durch die Gegenwart von zirkulierendem Antikörper nicht in allen Fällen, die sich im Experiment ergeben können, erklärbar ist. Da aber die Existenz eines spezifischen

Antikörpers allgemein als notwendige Voraussetzung aller anaphylaktischen Reaktionen betrachtet wird, bleibt hier ebenso wie bei gewissen Formen der Serumanaphylaxie kein anderer Ausweg, als den Sitz des Antikörpers in die Gewebe des reagierenden Tieres zu verlegen. Im Sinne der cellulären Theorie läßt sich ferner die Tatsache verwerten, daß in jenen Versuchen, in denen eine passive Anaphylaxie gegen Erythrocytensuspensionen wirklich nachgewiesen werden kann, nach der Zufuhr des Antiserums eine Latenzperiode verstreichen muß, bevor der überempfindliche Zustand in Erscheinung tritt; diese Latenzperiode der passiven Erythrocytenanaphylaxie hat dieselbe Dauer wie jene der passiven Serumanaphylaxie.

III. Heterologe passive Anaphylaxie gegen Pferdeerythrocytensuspensionen. — Latenzperiode. — Unabhängigkeit der passiv präparierenden Wirkung der Immunsera von ihrem Gehalt an hämolytischen Amboceptoren.

4 Kaninchen (H_2, H_3, H_4 und H_5) erhielten wiederholte intravenöse Injektionen von sorgfältig gewaschenen *Pferdeerythrocyten*. Das Immunisierungsschema gestaltete sich wie folgt:

12. II. 1924 je 1,0 ccm Pferdeerythrocyten iv.
18. II. 1924 „ 1,0 „ „ „
25. II. 1924 „ 0,5 „ „ „
2. III. *Erster Probeaderlaß.*
3. IV. 1924 je 0,5 ccm Pferdeerythrocyten iv.
9. IV. *Zweiter Probeaderlaß.*
15. IV. *Entblutung.*

Die Sera des *ersten Probeaderlasses* wurden in der Menge von je 2,0 ccm 4 Meerschweinchen ip. eingespritzt. Keines der Tiere reagierte 24 Stunden später auf die intravenöse Injektion von 0,06 ccm Pferdeerythrocyten. Der Titer der hämolytischen Amboceptoren wurde (nach vorausgegangener Inaktivierung) bestimmt und betrug:

für das Serum von H_2 . . . . 1 : 1600 (1 : 3200 θ)
„ „ „ „ H_3 . . . . 1 : 1600 (1 : 3200 θ)
„ „ „ „ H_4 . . . . 1 : 1600 (1 : 3200 partiell)
„ „ „ „ H_5 . . . . 1 : 3200

Beim *zweiten Probeaderlaß* war der hämolytische Titer *erheblich niedriger*; er belief sich

für das Serum von H_2 auf . . 1 : 160 (1 : 320 ink.)
„ „ „ „ H_3 „ . . 1 : 320 (1 : 640 ink.)
„ „ „ „ H_4 „ . . 1 : 80 (1 : 160 ink.)
„ „ „ „ H_5 „ . . 1 : 80 (1 : 320 ink.)

Wohl aber wirkten 2 Sera passiv präparierend gegen Pferdeerythrocyten, nämlich H_3 und H_4, während H_2 und H_5 unwirksam waren:

Meerschw. Nr. 31 erhält 2,2 ccm Serum H_2 ip., nach 24 Std. 0,03 ccm Pferde-E. iv. . . . . θ

Meerschw. Nr. 32 erhält 2,2 ccm Serum H_3 ip., nach 24 Std. 0,03 ccm Pferde-E. iv. . . . . † 2 Min., L, kein Ödem, keine Blutungen.

Meerschw. Nr. 33 erhält 2,2 ccm Serum H_4 ip., nach 24 Std. 0,03 ccm Pferde-E. iv. . . . . † 5 Min., völlig typischer anaphylakt. Obduktionsbefund.

Meerschw. Nr. 34 erhält 2,2 ccm Serum H_5 ip., nach 24 Std. 0,03 ccm Pferde-E. iv. . . . . θ

Um jede Täuschung auszuschließen, haben wir *dieselben Sera am gleichen Tage nochmals und unter Verwendung derselben Erythrocytensuspension geprüft.* Nur erfolgte die Zufuhr der Antisera intravenös, um gleichzeitig über das Vorhandensein und die Dauer der Latenzperiode Aufschluß zu bekommen.

Meerschw. Nr. 35, 2,2 ccm Serum von Kan. H_2 in die rechte Vena jugularis; **2 Minuten später** 0,02 ccm Pferde-E. in die linke Drosselvene . . . . θ
Meerschw. Nr. 36, 2,2 ccm Serum von H_3, sonst wie Nr. 35 . . . . θ
Meerschw. Nr. 37, 2,2 ccm Serum von H_4, sonst wie Nr. 35 . . . . θ
Meerschw. Nr. 38, 2,2 ccm Serum von H_5, sonst wie Nr. 35 . . . . θ

Die Injektion der Erythrocyten wirkte somit nicht, wenn sie schon 2 Minuten nach der Einspritzung des Antikörpers vorgenommen wurde. Nach 5 Stunden war dagegen die passive Anaphylaxie bei den mit den Sera von H_3 und H_4 präparierten Meerschweinchen gut, wenn auch noch nicht maximal entwickelt; H_2 und H_5 vermochten ebensowenig wie vom Peritoneum aus zu sensibilisieren:

Meerschw. Nr. 39, 2,2 ccm Serum von Kan. H_2 rechts iv., **nach 5 Std.** 0,02 ccm Pferde-E. links iv. . Dyspnöe, sonst θ

Meerschw. Nr. 40, 2,2 ccm Serum von Kan. H_3, sonst wie Nr. 39 . . . . schwerster Schock, agonal, erholt sich aber und überlebt.

Meerschw. Nr. 41, 2,2 ccm Serum von H_4, sonst wie wie Nr. 39 . . . . † 5 Min., typisch-anaphyl. Obduktionsbefund.

Meerschw. Nr. 42, 2,2 ccm Serum von H_5, sonst wie Nr. 39 . . . . θ

Wie *Doerr* und *Russ* gezeigt haben, geht die passiv präparierende Wirkung der vom Kaninchen gewonnenen Antisera bei der Serumanaphylaxie im allgemeinen ihrer Fähigkeit parallel, mit den korrespondierenden Antigenlösungen in vitro auszuflocken. Die Theorie von der Identität des anaphylaktischen Antikörpers mit dem Präcipitin und die Hypothese, daß die anaphylaktische Reaktion als eine „Präcipitation in vivo" aufgefaßt werden kann, beruht zum Teile auf diesem allerdings nicht in allen Fällen nachweisbaren Parallelismus. Ob die Antisera, welche gegen Erythrocyten passiv sensibilisieren, ebenfalls Vitroeffekte geben, die man unter Umständen als Maß oder Indicator ihres Gehaltes an anaphylaktischem Antikörper verwenden darf, vermögen wir auf Grund unserer bisherigen Untersuchungen nicht zu entscheiden. Nur soviel scheint festzustehen: *die hämolytischen Amboceptoren,* die man in solchen Antierythrocytensera (nach vorheriger

Inaktivierung) titrimetrisch bestimmen kann, *kommen nicht in Betracht;* das geht ja auch aus den Angaben von *Cecchini* und *Meda,* wie an anderer Stelle bereits betont wurde, hervor. Vielleicht — doch sei diese Vermutung mit allem Vorbehalt ausgesprochen — ist auch für die passiv präparierende Fähigkeit der Antierythrocytensera vom Kaninchen eine gleichzeitig vorhandene *präcipitierende Eigenschaft* charakteristisch oder maßgebend. Bei den Antisera der Kaninchen H_2, H_3, H_4 und H_5 war wenigstens eine gewisse quantitative Beziehung zwischen Präparierungsvermögen und präcipitierender Wirkung auf eine (primitiv hergestellte und zweifellos nicht reine) *Pferdehämoglobinlösung* zu konstatieren:

Pferdeerythrocyten, aus defibriniertem Blute durch gründliches Waschen hergestellt, wurden durch Zusatz von destilliertem Wasser hämolysiert, die Stromata abzentrifugiert und die überstehende Hb.-Lösung durch Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung so weit verdünnt, daß der Hb.-Gehalt dem einer 100fachen Verdünnung von defibriniertem Vollblut entsprach. Von dieser Stammlösung wurden weitere Verdünnungen angelegt und je 1 ccm derselben mit 0,1 ccm der (nichtinaktivierten) Antisera H_2, H_3, H_4 und H_5 gemischt. Ablesung nach zweistündigem Aufenthalt der Röhrchen bei 37° C.

Antisera	*Hämoglobinverdünnungen:* 1:100	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:3200
H_2	+	+	Spur	—	—	—
H_3	+	+	+	+	—	—
H_4	+	+	+	+	+	—
H_5	+	+	+	—	—	—

Die passiv präparierenden Antisera H_3 und H_4 flockten also jedenfalls mit stärker verdünntem Pferde-Hb. als die unwirksamen Sera H_2 und H_5; H_4 war in dieser Beziehung H_3 überlegen, ganz wie im passiv anaphylaktischen Experiment (vgl. die Meerschweinchen 40 und 41).

IV. Kann man die positiven Ergebnisse anaphylaktischer Versuche mit Erythrocytensuspensionen als Überempfindlichkeit gegen homologes Serum deuten?

Zwecks Beantwortung dieser Frage wurden 7 Meerschweinchen mit je 2,0 ccm des Entblutungsserums von Kaninchen H_3 intraperitoneal passiv präpariert und nach 24 Stunden intravenös reinjiziert. Ein Teil der Tiere erhielt fallende Dosen einer Pferdeerythrocytensuspension, der Rest abgestufte Mengen des Pferdeserums, welches *aus der gleichen Blutprobe* wie die Erythrocyten durch Zentrifugieren nach beendeter Defibrinierung gewonnen worden war.

Meerschw.	Nr. 53.	0,02 ccm	Pferdeerythrocyten	iv.	† 4 Min., typischer Befund
„	Nr. 54.	0,01 „	„	„	† 5 „ „ „
„	Nr. 55.	*0,005 ccm*	„	„	† 5 *Min., typischer Befund*
„	Nr. 56.	0,002 „	„	„	θ

Meerschw. Nr. 57. 0,2 ccm Pferdeserum . . . . . † 5 Min., typischer Befund
„ Nr. 58. 0,02 „ „ . . . . . θ
„ Nr. 59. 0,01 „ „ . . . . . θ

Die passiv präparierten Meerschweinchen reagierten somit nicht nur auf Erythrocyten, sondern auch auf homologes Serum; doch waren von letzterem Mengen erforderlich, welche in der letalen Dosis der Erythrocytensuspension unmöglich enthalten sein konnten; selbst wenn man die Blutkörperchen gar nicht gewaschen, sondern das defibrinierte Blut als solches injiziert hätte, würde die Rechnung noch immer eine ca. 160fache Differenz ergeben. Diese Gegenüberstellung berücksichtigt allerdings einen Faktor nicht: die in einer Aufschwemmung gewaschener Blutkörperchen zurückbleibenden Serumspuren überziehen auch die Oberflächen der Zellen in dünner Schichte und geraten dadurch in einen *Zustand feinster Verteilung und enormer Flächenentfaltung*. Es wäre — namentlich vom Standpunkte der humoralen Theorie der Anaphylaxie — möglich, daß dieser Umstand eine Intensivierung der Antigen-Antikörperreaktion und des durch sie ausgelösten Schocks zur Folge hat, so daß weit kleinere Quantitäten Antigen genügen als bei der Injektion von Lösungen, die nicht an große Flächen adsorbiert sind. Trifft das zu, dann wären die aus dem obigen Versuch ersichtlichen quantitativen Differenzen kein Hindernis für die Annahme, daß es sich auch bei den durch Erythrocytensuspension getöteten Meerschweinchen nur um eine Anaphylaxie gegen Pferdeserum gehandelt hat. Es lehrt aber eine einfache Überlegung, daß der Verteilungszustand von reinjiziertem Antigen die ihm hier zugedachte Rolle nicht spielen kann. Um das einzusehen, braucht man nur eine Reihe von Meerschweinchen durch eine einmalige subcutane Injektion gleicher Mengen von Pferdeserum aktiv zu präparieren und nach entsprechender Zeit (z. B. nach 21 Tagen) einerseits mit fallenden Dosen Pferdeserum, andererseits mit abgestuften Mengen gewaschener Pferdeerythrocyten (die aus derselben Blutprobe wie das Serum gewonnen wurden) intravenös zu reinjizieren. Man wird in solchen Versuchen wohl nie beobachten, daß die Erythrocytensuspension in besonders kleinen Dosen akut letalen Schock auslöst, sondern sie wird, wenn man nicht Quantitäten einspritzt, die schon normale Meerschweinchen schädigen, überhaupt nicht wirken.

Daß die Oberflächenentfaltung, bzw. die Adsorption an die Oberfläche fein verteilter Partikel, die schockauslösende Wirkung gelöster Serumproteine nicht zu steigern vermag, läßt sich übrigens auch noch durch einen *Modellversuch* demonstrieren.

Eine größere Anzahl Meerschweinchen wurde durch subcutane Injektion von je 0,1 ccm Pferdeserum aktiv sensibilisiert. Nach 21 Tagen wurde die minimale schockauslösende Dosis desselben Pferdeserums durch intravenöse Reinjektion fallender Mengen mit **0,02 ccm** bestimmt.

Nun wurde zu einer Partie des Serums, das vorher mit NaCl-Lösung 10fach verdünnt worden war, feinst verriebener Bolus (weiße Tonerde) zugesetzt und die Suspension wiederholt durchgeschüttelt. Nach scharfem Abzentrifugieren der Boluspartikel ergab die Titration der minimalen schockauslösenden Dosis der überstehenden Flüssigkeit den Wert 1,0 ccm entsprechend **0,1 ccm** Originalserum. Ein Teil des schockauslösenden Serumantigens war somit an die Bolusteilchen fixiert worden.

Die abzentrifugierte Tonerde wurde 3mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und schließlich in Kochsalzlösung aufgeschwemmt, derart, daß 1 ccm der Aufschwemmung 0,1 g Bolus enthielt. In dieser Suspension waren trotz der 3 Waschungen noch immer erhebliche Quantitäten adsorbierten, anaphylaktogenen Serumeiweißes vorhanden, dessen Menge wir dadurch zu ermitteln trachteten, daß wir in einer besonderen Versuchsreihe die aktiv präparierende Fähigkeit der Suspension mit jener des verwendeten Pferdeserums verglichen. Es ergab sich, daß 0,05 ccm Suspension etwa 0,003—0,002 ccm Pferdeserum hinsichtlich der sensibilisierenden Kraft entsprechen, daß also die Suspension ca. **6%** *des im Originalserum nachweisbaren Anaphylaktogens in adsorbierter Form* enthielt. Die N-Bestimmung nach *Kjeldahl* lieferte eine damit sehr gut übereinstimmende Ziffer, da sich, nach dieser Methode beurteilt, der Eiweißgehalt auf 6% belief.

Nun wurde die schockauslösende Wirkung der Bolussuspension auf die eingangs erwähnten Meerschweinchen festgestellt, wobei sich allerdings insofern Schwierigkeiten ergaben, als größere Dosen (0,4—1,0 ccm) schon bei normalen Tieren schwere Erscheinungen und oft auch Exitus innerhalb weniger Minuten hervorriefen. Die intravenöse Injektion von 0,3, 0,25 und 0,2 ccm wurde jedoch von normalen Tieren gut vertragen, und *diese Mengen bewirkten auch bei den gegen Pferdeserum aktiv präparierten Meerschweinchen keinen anaphylaktischen Schock*, obwohl sie **0,012 bis 0,018 ccm Pferdeserum** hinsichtlich ihres Gehaltes an anaphylaktogenem Protein gleichzusetzen waren.

Von einer Verstärkung der schockauslösenden Wirkung gelöster Serumproteine durch Adsorption an die Oberfläche fein verteilter Partikel war somit keine Rede. Natürlich darf man die Adsorption an Tonerdeteilchen nicht ohne weiteres dem Zustand gleichsetzen, in dem sich das Serumeiweiß auf der Oberfläche der homologen Erythrocyten befindet; aber es ergaben ja nicht nur die Experimente mit serumbeladenem Bolus, sondern auch jene mit serumumhüllten Erythrocyten die gleichen negativen Resultate, so daß sich beide Versuchsanordnungen gegenseitig stützen. Sie beweisen nicht nur, daß die positiven Ergebnisse der hier mitgeteilten anaphylaktischen Experimente mit artfremden Erythrocyten nicht durch eine unabsichtlich hervorgerufene Serumüberempfindlichkeit vorgetäuscht sein können, sondern sprechen auch dagegen, daß die Anaphylaxie ein rein humoraler Vorgang ist.

Wenn Meerschweinchen, die man gegen Erythrocytensuspensionen aktiv oder passiv präpariert, auch auf große Serumdosen reagieren, so kann das demnach nur folgende Gründe haben. Entweder sind die Antigene der Blutzellen und jene des Serums nicht absolut spezifisch, sondern geben in geringem Grade Verwandtschaftsreaktionen oder es enthalten die Erythrocytensuspensionen minimale Serumspuren, die zwar genügen, um die Bildung von besonderen Antikörpern gegen

Serumeiweiß anzuregen, die aber nachweislich keinesfalls ausreichen, um die schockauslösende Wirkung solcher Suspensionen zu erklären; *diese Wirkung kann vielmehr nur auf Anaphylaktogene bezogen werden, die von den Serumproteinen verschieden sind.* Damit erscheint der Beweis für die Existenz einer echten (aktiven und passiven) Anaphylaxie gegen Erythrocytensuspensionen im positiven Sinne erledigt.

V. Aktive Anaphylaxie gegen Rinderblutkörperchen.

3 Meerschweinchen werden mit 0,2 ccm gewaschenen Rindererythrocyten subcutan sensibilisiert. (Einmalige Präparierung am 17. III.) Reinjektion am 7. IV. (nach 21 Tagen) intravenös mit je 0,02 ccm Rindererythrocyten.

2 Tiere verenden nach 3 resp. 5 Minuten im anaphylaktischen Schock. Sektionsbefund: Maximale Lungenblähung, Lungen fast weiß, *kein Ödem, keine Hämorrhagien.*

Das 3. Meerschweinchen zeigt nur eine deutliche Beschleunigung der Respiration und entleert 3 Minuten nach der Reinjektion Harn, bietet aber sonst keine Symptome, ist schon nach 5 Minuten völlig erholt und überlebt.

Eine primäre Toxizität der Erythrocytensuspension kam also nicht in Betracht, wie auch daraus hervorging, daß zwei normale Kontrolltiere durch die intravenöse Injektion von je 0,02 ccm derselben Rinderblutkörperchenaufschwemmung überhaupt nicht wahrnehmbar beeinflußt wurden.

Auch in den anderen sub 1—4 wiedergegebenen Experimenten findet man genügende Belege dafür, daß die Erythrocytensuspensionen, die zur Reinjektion verwendet wurden, an sich unschädlich waren — wenigstens in den Dosen, die in die Venen der Meerschweinchen eingespritzt wurden.

VI. Verschiedenheit der schockauslösenden Fähigkeiten bei Erythrocytensuspensionen, die von Tieren der gleichen Art gewonnen wurden.

Während das in der Überschrift dieses Kapitels genannte Phänomen bei aktiven Versuchsanordnungen bisher nicht beobachtet werden konnte, wurde es von *Doerr* und *Friedli* (die darüber an anderer Stelle berichten werden) in heterolog passiven Experimenten festgestellt. Ohne der Veröffentlichung dieser Autoren vorgreifen zu wollen, sei hier nur kurz hervorgehoben, daß in diesem Umstande ein Grund für die Mißerfolge, die von anderer Seite registriert wurden, gelegen sein kann. Negative Resultate, die man bei passiv anaphylaktischen Versuchen mit Erythrocytensuspensionen erhält, gewinnen daher nur dann volle Beweiskraft, wenn man sich von der schockauslösenden Fähigkeit der betreffenden Blutkörperchenaufschwemmung an anderen, sei es nun aktiv oder passiv präparierten Tieren überzeugt hat, wie das bei unseren Experimenten (vgl. Kapitel II und III) der Fall war. Diese methodologische Forderung läßt sich einstweilen nur rein empirisch motivieren und steht scheinbar mit dem Begriffe einer Anaphylaxie gegen un-

gelöste Blutkörperchen in Widerspruch. Es ist aber zu bedenken, daß der jeweilige Zustand der Erythrocyten nicht immer der gleiche zu sein braucht[1]) und für den Versuchsausfall entscheidend sein kann; abgesehen davon ist es noch gar nicht sichergestellt, daß gerade die Erythrocyten den wirksamen Bestandteil der Suspensionen darstellen.

Als Beispiel für die ungleichartige schockauslösende Kraft verschiedener Blutkörperchenaufschwemmungen der gleichen Tierart sei nachstehender Versuch wiedergegeben:

Die Entblutungssera der Kaninchen H_3 und H_4 (vgl. Kapitel III) werden 3 mal auf ihr passives Präparierungsvermögen untersucht, und zwar am 15. IV., am 16. IV. und am 5. V.; jedesmal wurde eine andere Pferdeerythrocyten-Suspension für die Reinjektionen verwendet.

Versuch vom 15. IV.:

Meerschw. Nr. 203, 1,5 ccm Serum H_3 ip., nach 24 Stunden 0,02 ccm Pferde-E. iv. . . . . θ
Meerschw. Nr. 204, 2,0 ccm Serum H_3 ip., nach 24 Stunden 0,02 ccm Pferde-E. iv. . . . . θ
Meerschw. Nr. 205, 1,5 ccm Serum H_4 ip., nach 24 Stunden 0,02 ccm Pferde-E. iv. . . . . θ
Meerschw. Nr. 206, 1,5 ccm Serum H_4 ip., nach 24 Stunden 0,02 ccm Pferde-E. iv. . . . . θ

Versuch vom 16. IV.:

Meerschw. Nr. 210, 2,0 ccm Serum H_3 ip., nach 24 Stunden 0,02 ccm Pferde-E. iv. . . . . *schwerer Schock*
Meerschw. Nr. 211, 2,0 ccm Serum H_4 ip., nach 24 Stunden 0,02 ccm Pferde-E. iv. . . . . † *4 Min.*

Versuch vom 5. V.:

Meerschw. Nr. 53, 2,0 ccm Serum H_3 ip., nach 24 Stunden 0,02 ccm Pferde-E. iv. . . . . † 4 Min.
Meerschw. Nr. 54, 2,0.ccm Serum H_3 ip., nach 24 Stunden 0,02 ccm Pferde-E. iv. . . . . † 5 Min.
Meerschw. Nr. 55, 2,0 ccm Serum H_3 ip., nach 24 Stunden 0,005 ccm Pferde-E. iv. . . . . † 5 Min.
Meerschw. Nr. 56, 2,0 ccm Serum H_3 ip., nach 24 Stunden 0,002 ccm Pferde-E. iv. . . . . θ
Meerschw. Nr. 305, 2,0 ccm Serum H_4 ip., nach 24 Stunden 0,001 ccm Pferde-E. iv. . . . . † 5 Min.
Meerschw. Nr. 306, 2,0 ccm Serum H_4 ip., nach 24 Stunden 0,0001 ccm Pferde-E. iv. . . . . † 5 Min.
Meerschw. Nr. 307, 2,0 ccm Serum H_4 ip,. nach 24 Stunden 0,00002 ccm Pferde-E. iv. . . . . θ

[1]) So hat *Moldovan* gefunden, daß gewaschene Erythrocyten, die man aus frischem, mit Natriumcitrat ungerinnbar gemachtem Kaninchenblut isoliert hat, für normale Kaninchen bei intravenöser Injektion unschädlich sind. Schüttelt man aber die gewaschenen Erythrocyten mit Porzellanperlen, so vermögen sie die Tiere akut zu töten. Wenn auch diese Beobachtung einen von den anaphylaktischen Reaktionen zunächst abzutrennenden Vorgang betrifft, beweist sie doch, daß ein und dieselbe Erythrocytensuspension infolge eines relativ unbedeutenden mechanischen Eingriffes ihre Eigenschaften einschneidend ändern kann.

Obwohl somit fast alle Tiere *mit gleichen Dosen derselben Antisera* passiv präpariert waren (nur 203, 205 und 206 hatten 25% weniger Antiserum als die übrigen erhalten), reagierten sie auf die Suspension vom 15. IV. gar nicht, auf jene vom 16. IV. ziemlich stark und auf die vom 5. V. optimal. Die Differenzen konnten wohl nur auf der Verschiedenheit der Suspensionen beruhen. Die Ursache dieser Verschiedenheiten kann an dieser Stelle nicht erörtert werden; es sei nur auf ihre Größenordnung hingewiesen, die sich in den tödlichen Minimaldosen ausdrückt: So betrug die kleinste schockauslösende Quantität für die mit Serum H_3 präparierten Meerschweinchen bei der Suspension vom 16. IV. etwas mehr als 0,02, bei der Suspension vom 5. V. nur 0,005 ccm, und die Aufschwemmung vom 15. IV. war höchstwahrscheinlich für vorbehandelte Tiere nicht wesentlich „toxischer“ als für normale. Bis auf welche minimalen Werte die letale schockauslösende Dosis einer Pferdeerythrocytensuspension unter Umständen absinken kann, lehren die Tiere 305, 306 und 307, bei denen schon 0,0001 ccm ausreichte, um Exitus innerhalb von 5 Minuten (mit völlig typischem anaphylaktischen Obduktionsbefund) herbeizuführen.

Zusammenfassung.

1. Durch die subcutane Injektion sorgfältig gewaschener, artfremder Erythrocyten läßt sich bei Meerschweinchen eine aktive Überempfindlichkeit gegen die intravenöse Reinjektion des gleichen Materials hervorrufen. Es eignen sich zu derartigen Versuchen sowohl Pferde-, wie auch Kaninchen- oder Rindererythrocytensuspensionen; eine Sonderstellung einer der 3 genannten Blutarten konnte nicht nachgewiesen werden. Die im akuten Schock verendeten Tiere zeigen den für die Serumanaphylaxie typischen Lungenbefund.

2. Zur aktiven Sensibilisierung sind relativ große Mengen der Erythrocytensuspensionen (0,2 ccm) erforderlich. Die einmalige Präparierung wirkt nicht regelmäßig; durch 3 malige subcutane Einspritzungen mit zwischengeschalteten mehrtägigen Intervallen kann jedoch der überempfindliche Zustand konstant und in maximaler Ausbildung erzeugt werden.

3. Um letalen Schock auszulösen, genügen sehr kleine Dosen der Erythrocytensuspensionen (0,01 ccm und weniger, auf die Konzentration der Erythrocyten im defibrinierten Vollblut bezogen).

4. Im Serum der aktiv präparierten Meerschweinchen muß kein anaphylaktischer Antikörper vorhanden sein. Die Existenz von zirkulierendem Antikörper stellt somit auch für diese Form der Anaphylaxie keine notwendige Voraussetzung dar.

5. Immunisiert man Kaninchen mit Erythrocytensuspensionen, so erhält man Immunsera, durch welche man hochgradige passive

Anaphylaxie gegen Suspensionen von Blutkörperchen gleicher Art hervorzurufen vermag. Der anaphylaktische Zustand wird auch hier erst nachweisbar, wenn nach der (intravenösen) Zufuhr des Immunserums eine gewisse Zeit verstrichen ist (Latenzperiode der passiven Anaphylaxie).

6. Die passiv präparierende Fähigkeit der vom Kaninchen gewonnenen Immunsera zeigt keinen Parallelismus mit ihrem Gehalt an hämolytischen Amboceptoren.

7. Die anaphylaktogene (präparierende und schockauslösende) Wirkung der Erythrocytensuspensionen kann nicht darauf beruhen, daß sie Reste von homologem Serum enthalten; sie muß vielmehr auf besondere, von den Eiweißkörpern des homologen Serums verschiedene Antigene zurückgeführt werden, über deren Natur sich vorläufig nichts aussagen läßt.

8. Die schockauslösende Wirkung gelöster Serumproteine läßt sich nicht dadurch verstärken, daß man diese Stoffe auf große Oberflächen feiner Formelemente (Boluspartikel) verteilt, ein Umstand, der als Argument gegen den humoralen Charakter der anaphylaktischen Reaktion verwertet werden kann.

Literaturverzeichnis.

Bradley und *Samsun*, Journ. of biol. chem. **18**, 497. 1914. — *Briot* und *Aynaud*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **74**, 180. 1913. — *Coca, A. F.*, Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **16**, 47. 1919. — *Cecchini* und *Meda*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., **39**, 434. 1924. — *Demees, O.*, La cellule **24**, 423. 1907. — *Doerr*, Allergie und Anaphylaxie. In Kolle-Wassermanns Handbuch. 2. Aufl. 2. Bd. 1913. — *Doerr, R.*, Weichardts Ergebnisse. Bd. I. 1914. — *Doerr*, Weichardts Ergebnisse. Bd. 5. S. 71. 1923. — *Doerr* und *Moldovan*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., **5**, 161. 1910. — *Doerr* und *R. Pick*, Biochem. Zeitschr. **50**, 129. 1913. — *Heidelberger* und *Landsteiner*, Journ. of exp. med. **38**, 561. 1923. — *Hektoen* und *Schulhof*, Journ. of infect. dis. **31**, 32. 1922. — *Higashi, S.*, Journ. of biochem. **2**, 315. 1923. — *Ide, M.*, La Cellule **20**, 263. 1902. — *Klein*, Wien. klin. Wochenschr. 1905, S. 1055 und Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., **39**, 303. 1908. — *Leblanc, A.*, La Cellule **18**, 337. 1901. — *Leers*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., **54**, 362. 1910. — *Memee, F. R.*, Journ. of infect. dis. **31**, 455. 1922. — *Moldovan, Zolog* und *Tirica*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **89**, 341. 1923. — *Schiff* und *Moore*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., **22**, 618. 1914. — *Thomsen, O.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., **3**, 539. 1909. — *Uhlenhuth* und *Haendel*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch u. exp. Therapie, Orig., **4**, 761. 1910. — *Zinsser* und *Parker*, Journ. of exp. med. **26**, 411. 1917.

(Aus dem Hygienischen Institut der Technischen Hochschule in Delft. — Direktor: Prof. Dr. *J. G. Sleeswijk.*)

Einige Bakteriophagenuntersuchungen.

Von
chem. ing. **A. G. Biemond jr.,**
Assistent.

Mit 4 Textabbildungen.

Die Frage, ob der Bakteriophag ein lebender Organismus ist oder ein Ferment, kann noch immer nicht mit voller Sicherheit beantwortet werden. Zahlreiche Eigenschaften des Bakteriophagen wurden bereits studiert und verglichen mit übereinstimmenden Eigenschaften lebender Organismen einerseits und Enzymen andererseits. Nun gibt es eine ganze Anzahl Eigenschaften, die nach einer bestimmten Richtung weisen, während andere Eigenschaften eine ganz andere, ja selbst entgegengesetzte Schlußfolgerung rechtfertigen. Der Entdecker *d'Herelle* huldigt noch stets seiner ursprünglichen Auffassung von den Ultramikroben, und diese Auffassung ist in der Hauptsache wohl begründet durch die Tatsache, daß der Bakteriophag sich auf Kosten der Bakterien vermehrt, mit denen man ihn zusammenbringt.

Von seiten anderer, vor allem deutscher Untersucher wird behauptet, daß der Bakteriophag ein durch zugrundegehende Bakterien gebildetes Enzym ist. *Olsen* und *Yasaki* (Klin. Wochenschr. 1923, S. 1879) wollen selbst bewiesen haben, daß der Bakteriophag ein flüchtiger Stoff ist, der unter Vakuum-Destillation bei 45° überdestilliert. Dieser letzten Entdeckung wird jedoch von mancherlei Seiten lebhaft widersprochen (Klin. Wochenschr. 1924, S. 186, 278).

Die Resultate der folgenden Untersuchungen können uns vielleicht der Natur des Bakteriophagen etwas näherbringen. Sie betreffen 3 Eigenschaften:

1. Die Größe, durch Ultrafiltration bestimmt.
2. Die Empfindlichkeit für ultraviolettes Licht.
3. Die Destillierbarkeit.

1. Die Ultrafiltration.

Es wurden benutzt die Bechholdschen Ultrafilter (Zeitschr. f. physik. Chemie 60, 3 und 64, 3). Die Filtervorbereitungen sind kurz

folgendermaßen: Man macht verschieden starke Nitrocelluloselösungen (Collodium) in Eisessig, z. B. 10%, 5%, 4%, $2^1/_2$%, 1%. Damit tränkt man Papierfilter im Vakuum. Danach spült man einige Tage in Wasser. Die Filter gebraucht man in einem speziellen Apparat. Man filtriert mit Überdruck (Preßluft, Sauerstoff; Kohlensäure ist weniger geeignet, da sie in verschiedenen Lösungen Niederschläge verursachen kann). Die besten Filtrierpapiere sind die von Schleicher & Schüll Nr. 566 und 575. Da die erste Sorte (die geeignetere) nicht zu erhalten war, mußten wir mit 575 arbeiten. Es ist dies ein dünnes, sog. „extrahartes" Filter. Imprägniert man nun *gleichzeitig* 10 dieser Filter mit einer 5proz. Collodiumlösung, dann ist die *durchschnittliche Porengröße* ungefähr gleich. Man kann also die mit verschiedenen Filtern erhaltenen Resultate untereinander vergleichen, ohne stets an demselben Filter gebunden zu sein.

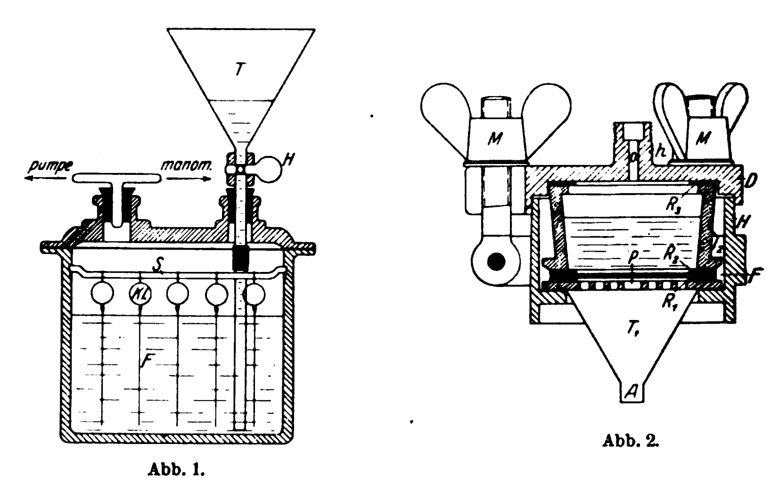


Abb. 1.

Abb. 2.

Der Apparat zum Tränken der Filter in Collodium ist ein rechteckiges Glasgefäß mit geschliffenem Deckel (Abb. 1). Ein Glasstab *S* liegt auf 2 Seitenwänden des Gefäßes, an dem die Filter *F* mit Klemmen *Kl* hängen. Im Deckel sind 2 Öffnungen, in die durchbohrte Gummistopfen passen. Durch den einen Stopfen reicht der Trichter *T* bis auf den Boden des Gefäßes. Der Hahn *H* schließt die Trichterröhre ab. Durch den anderen Stopfen geht eine T-Röhre, die in Verbindung steht mit einem Quecksilbermanometer und mit der Wasserstrahlluftpumpe. Man arbeitet nun folgendermaßen:

H wird geschlossen und die Pumpe angesetzt. Bei genügendem Vakuum (z. B. 13 mm Hg) öffnet man vorsichtig *H*, nachdem man die Collodiumlösung in *T* gegossen hat. Man füllt das Gefäß, bis die Filter beinahe ganz bedeckt sind, und schließt *H*. Die Luft entweicht in

kleinen Bläschen aus der Lösung. Ist die Luft entfernt, dann schließt man die Verbindung mit der Wasserstrahlluftpumpe zeitweise ab, entfernt die Pumpe und läßt vorsichtig durch dieselbe Leitung Luft zutreten. Der atmosphärische Druck preßt nun die Flüssigkeit in die luftleeren Filter. Man kann sofort den Deckel abnehmen und die Filter, nachdem sie ausgetropft haben, in Leitungswasser tauchen. Dann wird 3—4 Tage in strömendem Wasser gespült. Man bewahrt die Filter unter Wasser in Petrischalen oder in Glasdosen, unter Hinzufügen von etwas Chloroform, um Schimmel zu verhüten. Die Filtration verläuft folgendermaßen (Abb. 2):

In ein Metallgehäuse wird ein Trichter T_1 gelegt, dann eine perforierte Nickelplatte P, hierauf ein Gummiring R_1, und zuletzt ein Stück Nickel- oder Kupfergaze. Letzteres verhütet das Durchbiegen der Filter.

Wenn die Gaze zu rauh ist, dann beschützt man das Ultrafilter F durch 2 gewöhnliche Papierfilter. Dann folgt wieder ein Gummiring R_2, dann ein schwerer konischer Metallkörper T_2 und ein Gummiring R_3. Die zu filtrierende Flüssigkeit wird vorsichtig in den „Trichter“ T_2 gegossen und der Deckel D darübergelegt. Alles wird mit 3 Flügelschrauben M festgeschraubt. Der Deckel hat einen Hals H mit Öffnung O. Der Hals ist mit einer Schraubenwindung versehen, in der die Preßluftleitung anschließt. In diese Leitung wird ein Manometer geschaltet. Läßt man Preßluft zutreten, dann läuft das Filtrat bei A ab.

Nach erledigter Filtration wird der Apparat geöffnet, um den Rückstand in T_2 zu untersuchen.

Unter Überdruck von Sauerstoff wurden nun verschiedene Lösungen durch die Collodium-Eisessig-Filter (10%, 5%, 4%, $2^1/_2$%, 1%) filtriert. Der Überdruck war stets kleiner als 0,8 Atmosphären.

1. Wässerige Methylviolett- und Fuchsinlösungen passierten alle Filter unverändert (colorimetrisch festgestellt).

2. Eine 1proz. Lösung von Hämoglobin in Wasser passierte alle Filter unverändert, das 10proz. ausgenommen. (Diese Lösung wird von *Bechhold* empfohlen, um einen Eindruck zu bekommen von der Porengröße der Filter.) Die Lösung muß mindestens 2 Tage alt sein, weil dann keine ultramikroskopischen Teilchen mehr vorhanden sind. — Das 10%-Filter gab ein farbloses Filtrat, während der Rückstand aus einer dicken roten Masse bestand. *Bechhold* behauptet, daß seine 4%-Filter bereits die Hämoglobinteilchen zurückhielten. Höchstwahrscheinlich waren seine Filter dicker (die geeigneteren Schleicher & Schüll Nr. 566) und daher weniger durchlässig. Jedenfalls stellt sich heraus, *daß bei unseren Filtern von 10% die größten Poren unter 20 $\mu\mu$ bleiben.*

(*Bechhold* fand nämlich, daß Filter, die 1% Hämoglobin zurückhielten, auch eine Kollargollösung zurückhielten, deren Teilchen durch-

schnittlich 20 $\mu\mu$ groß waren. Die größten Poren dieser Filter müssen also $< 20\ \mu\mu$ sein.)

3. Normales Pferdeserum 1 : 3 gibt bei allen Filtern ein Filtrat mit stark positiver Albuminreaktion (sowohl mit starker HNO_3 als auch mit Esbachs Reagens). Die Albuminmoleküle sind also $< 20\ \mu\mu$.

4. 2 Bakteriophagen wurden filtriert.

Bakteriophag *a*, virulent gegen Dysenteriebacillen Shiga - Kruse, war aus eigenen Faeces isoliert und durch wiederholte Passagen und Filtrationen durch Chamberlandkerzen virulent gemacht worden. Dieser Bakteriophag wurde im Mai 1923 isoliert und war im September noch deutlich wirksam. Die Virulenz wurde durch einige Passagen auf die alte Intensität gebracht. Bakteriophag *b* war ebenfalls virulent gegen Shiga-Kruse-Dysenterie und wurde auf dieselbe Art wie *a* im September isoliert. Bakteriophag *a* war noch deutlich wirksam in einer Verdünnung von 1 : 10000, während Bakteriophag *b* bei einer Verdünnung 1 : 100 noch wirkte.

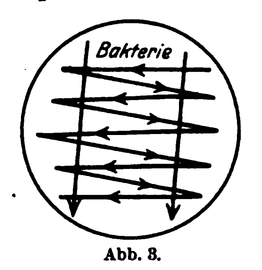


Abb. 3.

Diese Wirkung wurde auf die folgende Weise gezeigt: Auf einer Agarplatte wurde ein wenig Material einer 18 Stunden alten Agarkultur des Bacteriums ausgestrichen. In der Richtung lotrecht darauf wurden Streifen gezogen mit einer Öse Bakteriophagverdünnung (Abb. 3). Je nach der Stärke des Bakteriophagen erhält man dann nach 24 Stunden bei 37° C:

1. Eine breite sterile Linie, an beiden Seiten Bakterienwuchs.
2. Einen zerfressenen Aspekt („rongé").
3. Eine Anzahl Höfe „Plages".

1 und 2 können auch mit 3 kombiniert vorkommen.

Wenn keine „Plages" entstehen, dann ist das ein Beweis, daß der Bakteriophag nicht anwesend ist. So ergaben Streifen von Bakteriophag *a* und *b* unverdünnt nach 24 Stunden sterile Felder. Dieselben in der Verdünnung 1 : 100 gaben einen zerfressenen Aspekt. Bakteriophag *a* 1 : 10 000 ergab eine Anzahl Plages, während Bakteriophag *b* 1 : 10000 nach 24 Stunden keine einzige Plage sehen ließ, auch nicht bei weiteren 24 Stunden bei Zimmertemperatur (wobei nach *Janzen* und *Wolff*, Nederl. Tijdschr. voor Geneeskunde, 1922, II, 1818, die Plagebildung deutlicher wird).

Eine Verdünnung 1 : 40 beider Bakteriophagen wurde filtriert durch die Filter 1—2 $^1/_2$—4—5 und 10% unter nichtsterilen Bedingungen. Die Filtrate davon wurden wiederum durch Chamberlandkerzen filtriert, um sie von Infektionen mit Bakterien zu befreien. Die so erhaltenen Filtrate wurden auf die obenerwähnte Art auf Agar-

platten geimpft, nachdem man vorher die Platten mit einer 18stündigen Dysenteriekultur bestrichen hatte. Das Resultat von 24 Stunden bei 37 ° C blieb unverändert nach weiteren 24 Stunden bei Zimmertemperatur.

Bakteriophag *a* 1 : 40.

Streifen von Bakt. *a* 1 : 40	zerfressen	Schluß:
„ „ Filtrat 1,0%-Filter . . .	„	
„ „ „ 2,5% „ . . .	4 Plages	Bakt. *a* wird ganz zurückgehalten durch das 4%-Filter.
„ „ „ 4,0% „ . . .	keine Plages	
„ „ „ 5,0% „ . . .	„ „	
„ „ „ 10% „ . . .	„ „	

Bakteriophag *b* 1 : 40.

Streifen von Bakt. *b* 1 : 40	zerfressen	Schluß:
„ „ Filtrat 1,0%-Filter . . .	„	Bakteriophag *b* wird ganz zurückgehalten durch das 10%-Filter.
„ „ „ 2,5% „ . . .	viele Plages	
„ „ „ 4,0% „ . . .	„ „	
„ „ „ 5,0% „ . . .	wenig „	
„ „ „ 10,0% „ . . .	keine „	

Die beiden Bakteriophagen sind also in ihren Wirkungen verschieden. Zur Kontrolle wurde Bakteriophag *b* noch einmal filtriert durch eine Chamberlandkerze und die Wirkung wie oben geprüft.

Streifen von Bakt. *b* 1 : 40	zerfressen	Schluß:
„ „ Filtrat 5%-Filter	± 50 Plages	Das 5% - Filter läßt Bakt. *b* durch.

Aus diesen Untersuchungen kann man ableiten:

1. Ein Bakteriophag besteht aus Elementen von verschiedener Größe, da es Filter gibt, die den Bakteriophag nur *teilweise* zurückhalten.

2. Von 2 Bakteriophagen, die für dasselbe Bacterium virulent und von einer Person zu verschiedenen Zeitpunkten isoliert sind, besteht der am *intensivsten wirksame* aus *größeren Elementen.* Bakteriophag *a* wird bereits durch ein $2^1/_2$%-Filter stark und durch ein 4%-Filter ganz zurückgehalten. Bakteriophag *b* dagegen *stark* durch ein 5%- und *ganz* durch ein 10%-Filter.

3. Aus dem Vergleich mit der Hämoglobinfiltration ist ersichtlich, daß beide Bakteriophagen durchschnittlich größer sind als 20 $\mu\mu$.

Aus dem Vergleich mit der Pferdeserumfiltration geht hervor, daß die Bakteriophagen größer sind als das Albuminmolekül im Pferdeserum. Nach *d'Herelle* müßte der Bakteriophag ungefähr so groß sein wie Pferdeserum-Eiweiß-Moleküle.

Praussnitz (Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. 89, 187) findet bei Filtration durch Membranfilter von

de Haen, daß der Bakteriophag größer ist wie das Hämoglobinmolekül und daß er ungefähr ebenso groß ist wie die Teilchen einer 0,1 proz. Kollargollösung (ca. 20 $\mu\mu$).

2. Der Bakteriophag unter dem Einfluß des ultravioletten Lichts.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß ultraviolettes Licht alle Bakterien tötet, so daß Flüssigkeiten, in denen sich Bakterien befinden, steril werden. Hauptbedingung ist jedoch, daß die betreffende Flüssigkeit frei ist von schwebenden Teilchen. In der Literatur findet man zwei Angaben über den Einfluß ultravioletten Lichts auf den Bakteriophag.

Gildemeister (Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Abt. I, Orig. 89, 181) setzte den Bakteriophag in Glasschalen in 16—18 cm Entfernung von einer Quarzlampe den ultravioletten Strahlen aus. Die Höhe der Flüssigkeit im Glasgefäß war 2—3 mm. Nach 45 Min. langer Bestrahlung war die Temperatur der Flüssigkeit unter 52° C. Kühlung der Lampe wurde also offenbar nicht vorgenommen. Der Bakteriophag befand sich in klarer Bouillon. Nach 45 Min. war der Bakteriophag entweder geschwächt oder auch ganz unwirksam, während er im letzten Fall bereits nach 30 Min. geschwächt war. Dasselbe Resultat wurde erreicht mit Bact. coli und mit einem sporenbildenden Bodenbacterium. Die Kolloide, die in der Bouillon sich befinden, absorbieren einen großen Teil des ultravioletten Lichts. Diese Schwierigkeit wurde überwunden durch

Zoeller (Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 89, 860), der die Bouillon, in der der Bakteriophag sich befand, verdünnte mit Kochsalzlösung und diese Flüssigkeit der Wirkung des ultravioletten Lichts aussetzte. Auch hier wurde nicht gekühlt, die Temperatur blieb jedoch immer unter 45° C. *Zoeller* findet, daß nach *15 Minuten Bestrahlung:*

1. eine Suspension von Bacterium-Dysenterie Shiga-Kruse in Kochsalzlösung steril wurde;

2. der Bakteriophag Anti-Dysenterie Shiga-Kruse gänzlich verschwunden ist;

3. bei einem agglutinierenden Paratyphus-B-Serum (mit Kochsalzlösung verdünnt und dann bestrahlt) der Titer von $^1/_{2500}$ auf weniger als $^1/_{100}$ sank.

Unsere weiteren Untersuchungen wurden vorgenommen mit Bakteriophag *a* (*b* war inzwischen zugrunde gegangen).

1. *In unverdünntem Zustand.* Eine Quarzlampe, in der ein Quecksilberbogen ultraviolette Strahlen aussendet, wird von Wasser von 9° C umspült. Dahinein wurde ein Röhrchen von Uviolglas gebracht, und zwar so, daß es im Wasser schwimmend, sehr dicht in der Nähe der Lichtquelle war (Abstand ungefähr 3 cm).

In diesem Röhrchen, das mit einem Kork geschlossen war, befand

sich ein völlig klares Filtrat, erhalten durch Filtration von Bakteriophag *a* durch eine Chamberlandkerze. 1—2—5—15 und 30 Min. nach der Bestrahlung wurde eine Öse von der Flüssigkeit ausgestrichen über eine 18stündige Dysenterieagarkultur. Nach 24 Stunden bei 37° waren die Platten steril. Der Bakteriophag hatte also keineswegs gelitten unter den ultravioletten Strahlen. Eine Öse der 30 Min. bestrahlten Bakteriophagflüssigkeit klärte eine Dysenteriebouillonkultur (5 ccm) in derselben Zeit, als der ursprüngliche Bakteriophag es tat (ca. 4 Stunden).

Schluß: Der Bakteriophag wird nicht beeinflußt nach einer 30 Minuten langen Bestrahlung mit ultraviolettem Licht.

Dies wurde weiter bestätigt durch folgendes:

Zuerst wurde untersucht, in welcher Verdünnung Bakteriophag *a* in der obenerwähnten Weise noch nachgewiesen werden konnte. Die Streifen (2 von jeder Verdünnung) sahen folgendermaßen aus:

Bakteriophag *a*	unverdünnt	große sterile Lücken
„ *a*	1 : 10	kleinere sterile Lücken
„ *a*	1 : 100	„ „ „
„ *a*	1 : 1000	zerfressen und Plages
„ *a*	1 : 10 000	Plages
„ *a*	1 : 100 000	einige Plages
„ *a*	1 : 1 000 000	Normales Wachstum der Bakterien

Die Verdünnung 1 : 100 000 ist also die Grenze, bei der dieser Bakteriophag noch nachgewiesen werden konnte.

2. Jetzt wurden 6 Röhrchen aus Uviolglas gefüllt mit den obenerwähnten 6 Verdünnungen mit Bouillon und wieder in der angegebenen Weise bestrahlt. Mit der verschiedene Zeiten bestrahlten Flüssigkeit wurden Streifen gezogen auf Dysenteriekulturen Shiga-Kruse auf Agar. Folgende Tabelle zeigt die Resultate.

s = steril,
e = eingefressen,
p = Plages.

Bakteriophag *a*.

Minuten	unverdünnt	1 : 10	1 : 100	1 : 1000	1 : 10 000	1 : 100 000
0 Minuten . . .	$s + p$	$e + p$	$e + p$	$e + p$	p	p
1 „ . . .	$s + p$	$e + p$	$e + p$	$e + p$	p	p
2 „ . . .	$s + p$	$e + p$	p	$e + p$	p	p
5 „ . . .	$s + p$	$e + p$	$e + p$	$e + p$	p	p
15 „ . . .	$e + p$	$e + p$	p	$e + p$	p	p
30 „ . . .	$e + p$	$e + p$	p	$e + p$	p	p

Auch in stark verdünntem Zustand bleibt die Wirkung des Bakteriophags in Bouillon also fast unverändert, wenn man die Lösung 30 Min. dem ultravioletten Licht aussetzt.

3. Nun wurde Bakteriophag *a* noch mit Kochsalzlösung, und zwar 1 : 10, 1 : 100, 1 : 10 000, 1 : 100 000 verdünnt. Die Verdünnungen wurden in Uviolglas- oder Quarzröhrchen maximal 2 Stunden bestrahlt. Den Erfolg sieht man aus der Tabelle.

	Zeit in Minuten							Nicht bestrahlt nach 120 Minuten
	0	5	10	15	30	60	120	
Bakteriophag *a* in Bouillon unverdünnt	*s*	*s*	*s*	*e*+*p*	*s*+	1 *p*	1 *p*	*s*
Idem $^1/_{10}$ in Kochsalzlös.	*s*	*e*+*p*	*p*	0	0	0	0	*s*
„ $^1/_{100}$ „ „	*s*	*p*	1 *p*	0	0	0	0	*s*
„ $^1/_{10\,000}$ „ „	*s*	0	0	0	0	0	0	*e* + *p*
„ $^1/_{100\,000}$ „ „	*e*+*p*	0	0	0	0	0	0	*e* + *p*
Kontr.: Kochsalzlös. allein	0	0	0	0	0	0	0	0

Die bestrahlten Flüssigkeiten wurden mit einer Suspension von Dysenteriebacillen gemischt. Nur der unverdünnte Bakteriophag gab im Gegensatz zur Kontrolle eine schwache Klärung nach 24 Stunden bei 37°.

Schluß. Der Bakteriophag in Bouillon wird erst nach 2 Stunden Bestrahlung merkbar beeinflußt. Aus den Verdünnungen in Kochsalzlösung verschwindet der Bakteriophag nach 5—15 Min. langer Bestrahlung. Die schützende Wirkung der Bouillon ist sehr auffallend.

3. Die Destillierbarkeit des Bakteriophagen.

Nach *Olsen* und *Yasaki* (Klin. Wochenschr. 1923/24) ist der Bakteriophag im Vakuum destillierbar bei einer Temperatur von 45—50° und einem Quecksilberdruck von 70—80 mm. *Gildemeister* und *Herzberg* und auch *Borchardt* (Klin. Wochenschr. 1924, S. 186, 278) bekommen ein negatives Resultat bei ihren Destillationsuntersuchungen. Sie erklären den positiven Erfolg *Olsens* und *Yasakis* aus dem Überspritzen kleiner Tropfen. *Olsen* und *Yasaki* dagegen behaupten, daß sie bei den Untersuchungen mit negativem Erfolg ein zu hohes Vakuum benutzt haben, (30 und 21 mm Hg) so daß der flüchtige Bakteriophag von der Pumpe weggesogen wurde.

Die Flüchtigkeit des Bakteriophags *a* wurde untersucht auf folgende Weise:

20 ccm Bouillon mit Bakteriophag, welcher in einer Verdünnung von 1 : 100 000 noch nachgewiesen werden konnte, wurde in einem Rundkolben in ein Wasserbad von 45—50° C gebracht. Auf diesen Rundkolben wurde ein Spritzkolben gesetzt, dann der Liebigsche Kühler und ein Reagierglas mit seitlicher Röhre, welches in einem Gefäß mit Eis stand. Das Saugröhrchen stand in Verbindung mit einem T-Stück, welches einerseits nach dem Quecksilbermanometer und andererseits nach der

Woulfschen Flasche mit Regulierungshahn leitete und von da nach der Wasserstrahlluftpumpe (Abb. 4).

Der ganze Apparat wurde vor dem Gebrauch sterilisiert. Das Vakuum wurde geregelt auf 7—8 cm Quecksilber. Destilliert wurden 5 ccm einer farblosen Flüssigkeit, der Rückstand mit Bouillon bis zu 20 ccm angefüllt. Nun wurden damit in der üblichen Streifenmanier Dysenterieagarplatten beimpft. Ferner wurden 2 Tropfen von jeder der beiden Flüssigkeiten mit einer Suspension von Bouillondysenteriebacillen zusammengebracht.

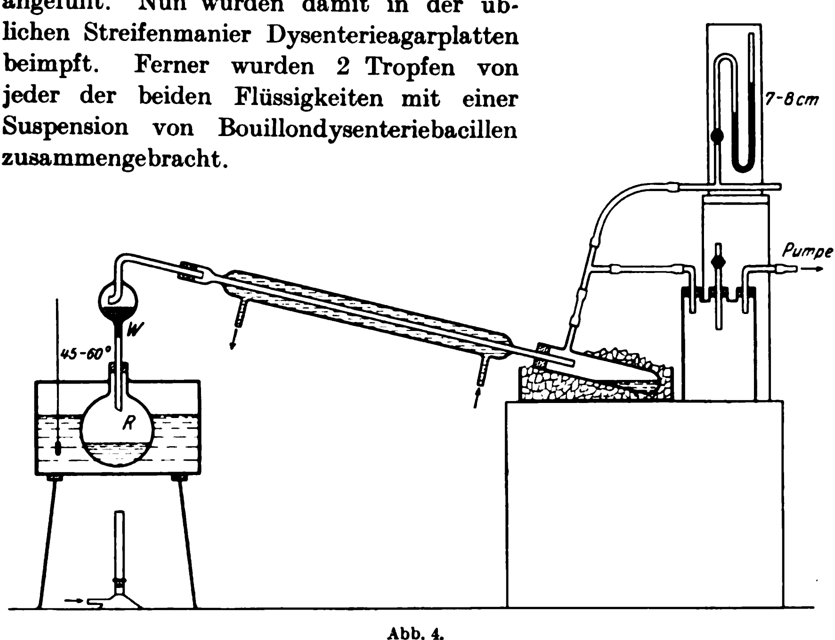


Abb. 4.

Zur Kontrolle wurde auch der nichtdestillierte Bakteriophag ebenso behandelt.

	Streifen auf Agarplatte	Bouillon
Bakteriophag *a* vor der Destillation	steril	starke Klärung
Destillat	Plages	„ „
Rückstand, auf 20 ccm angefüllt	steril	schwache „
Kontrollsuspension Dysenteriebacillen	—	getrübt

Der Bakteriophag ist also in sehr geringen Mengen im Destillat nachzuweisen. Dasselbe Resultat erfolgte bei einem Quecksilberdruck von 3—4 cm.

Eine weitere Destillation wurde so verändert, daß sich im Hals des Spritzkolbens ein Wattepfropfen befand, während der Spritzkolben selbst mit Glaskugeln gefüllt war. Von 60 ccm Bakteriophagbouillon wurden 10 ccm abdestilliert. Das Resultat war:

	Streifen auf Agarplatte	Bouillon
Vor der Destillation	*s*	Klärung
Destillat	*o*	getrübt
Idem	*o*	„
Rückstand, auf 60 ccm angefüllt	*s*	Klärung
Idem	*s*	„
Wattepfropfen	*s* + *p*	„
Kontrolle, Bouillon + Dys.	—	getrübt

Hier ist also *kein* Bakteriophag im Destillat nachzuweisen. Er ist also bei dem ersten Experiment übergespritzt. Das beweist die zweite Destillation, wo durch Wattepfropfen und Glasperlen ein Überspritzen unmöglich war, der Bakteriophag war nicht im Destillat.

Reine Bouillon wurde als Kontrolle destilliert. Weder im Rückstand noch im Destillat war eine Bakteriophagwirkung nachzuweisen.

Da die Anwesenheit des Bakteriophagen im Destillat bei der ersten Destillation nur durch Überspritzen zu erklären ist, müssen die Tröpfchen allerdings einen merkwürdig umständlichen Weg eingeschlagen haben, um aus dem Rundkolben via Spritzkolben in den Kühler zu gelangen. Zum Vergleich möchte ich erinnern an die mit Tuberkelbacillen geschwängerten Speicheltröpfchen, die nach *Flügges* Ansicht beim Husten verbreitet werden und die teilweise in der Atemluft suspendiert werden und so in die tieferen Teile des Atmungsapparates kommen. Auch dieser Weg ist ja ein sehr umständlicher.

Ich glaube nun aus diesen meinen Resultaten die Folgerung ziehen zu können, daß die *d'Herelle*sche Auffassung vom Bakteriophagen als ein präformiert corpusculäres Element als richtig anerkannt werden muß, und zwar aus folgenden Gründen:

1. Die Ultrafiltration hat gezeigt, daß wir es mit einem corpusculären Etwas zu tun haben. Die Teilchen sind in Größe untereinander verschieden, sowie auch die Teilchen zweier verschiedener Bakteriophagenstämme.
2. Gerade wie Bakterien ist auch der Bakteriophag empfindlich für ultraviolettes Licht, wenn man die schützende Wirkung der Bouillon ausschaltet.
3. Der Bakteriophag ist kein flüchtiger Stoff. Hiermit entfällt ein starkes Argument der Gegner von *d'Herelle*.

Nachschrift bei der Korrektur. Am 22. VIII. 1924, als diese Arbeit schon längst geschrieben und der Redaktion dieser Zeitschrift überreicht war, erschien in dem Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **92**, **424** eine Publikation von *Gertrud Meissner;* sie beschreibt eine Apparatur, womit der Bakteriophag ohne Überspritzen destilliert werden kann, bestehend aus einem gewölbten Schirm aus Weißblech, der sich unter der Mündung des Knierohrs, welches nach dem Kühler führt, befindet.

Im Destillat findet sie keine Lysinwirkung, wohl aber beim Destillieren ohne Schutzschirm. Dieses Resultat stimmt völlig mit dem meinigen überein.

(Aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern. — Direktor: Prof. Dr. *G. Sobernheim.*)

Vergleichende Untersuchungen über die Bedeutung des Infektionsmodus bei der experimentellen Milzbrandinfektion.

Von
G. Sobernheim und H. Murata.

In einer unlängst erschienenen Arbeit konnte *Tada* den Nachweis liefern, daß die Immunisierung von Meerschweinchen gegen Milzbrand, bei Anwendung gleicher Vaccins und gleicher Dosierung, weitgehend unabhängig ist von der Art der Impfung. Insbesondere waren die Resultate, die bei cutaner Einverleibung der Impfstoffe erhalten wurden, in keiner Weise unterschieden von den nach subcutaner oder intramuskulärer Injektion erhaltenen, auch dann nicht, wenn in dem letzteren Falle eine direkte Infektion der Haut mit Sicherheit vermieden wurde. Durch diese Versuche war somit bewiesen, daß die Milzbrand*immunität* durchaus nicht an das Hautorgan gebunden ist, sondern in gleicher Weise auch von anderen Geweben des Körpers aus herbeigeführt werden kann. Das entsprach der allgemeinen Erfahrung und stand im Einklang mit älteren Experimenten, stimmt aber nicht überein mit Anschauungen, wie sie in neuerer Zeit namentlich von *Besredka* vertreten werden.

Obwohl die Resultate der eben erwähnten Experimente schon darauf hinwiesen und in den Einzelheiten der Versuchsanordnung Beobachtungen enthielten, welche die gleichen Verhältnisse für die Milzbrand*infektion* offenbaren, schien es doch nötig zu sein, auch diese Frage nochmals durch besondere Versuche zu klären.

Es ist längst bekannt, daß die Eintrittspforte des Milzbranderregers, seien es Bacillen oder Sporen, für den Erfolg und den Verlauf der Infektion nicht gleichgültig ist, und schon *R. Koch* und seine Mitarbeiter haben in ihren frühesten Arbeiten gezeigt, daß z. B. für eine erfolgreiche stomachale Infektion, wobei die Milzbrandsporen von der Darmschleimhaut aus eindringen, wesentlich größere Bakterienmengen erforderlich sind, als etwa für die subcutane Infektion. Späterhin ist dann von verschiedenen anderen Autoren (*Noetzel, van Leent* u. a.) der Unterschied der Wirkung, je nach subcutaner, intraperitonealer oder intravenöser Injektion der Bakterien betont worden, und es kann keinem

Zweifel unterliegen, daß in der Tat die Besonderheit des Gewebes, in dem die eingedrungenen bzw. injizierten Milzbrandbakterien zunächst Fuß zu fassen suchen, von gewisser Bedeutung ist. Das erscheint auch ohne weiteres klar, wenn man berücksichtigt, daß das Schicksal des Infektionserregers vor allem davon abhängt, in welchem Maße die natürlichen Abwehrstoffe des Organismus, humoraler und cellulärer Art, von Anfang an zur Wirkung gelangen können. So liegen bei intravenöser und intraperitonealer Infektion die Verhältnisse für den Organismus entschieden günstiger als bei einer Infektion von dem Unterhautzellgewebe aus, wo die Bakterien nicht in gleichem Maße dem Einfluß der Abwehrstoffe zugänglich sind. Ebenso entzieht die Cutanimpfung die Bakterien zunächst wohl einigermaßen der Abwehrreaktion des infizierten Körpers. Bei gleicher Virulenz werden also, je nach dem Infektionsmodus, zur erfolgreichen Infektion verschiedene Bakterienmengen erforderlich sein, und es ist daher bei allen Versuchen, welche die Empfänglichkeit oder Unempfänglichkeit verschiedener Gewebe ermitteln wollen, ganz unerläßlich, der *Dosierung* der Bakterien die größte Aufmerksamkeit zu schenken. Ohne Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse ist es nicht möglich, über die vorliegende Frage ins Klare zu kommen. Wenn wir sehen, daß eine Dosis virulenter Milzbrandkultur, die nach cutaner oder subcutaner Infektion Meerschweinchen sicher tötet, vom Peritoneum aus oder nach intravenöser Injektion wirkungslos bleibt, so ist damit noch keineswegs gesagt, daß sich nicht auch die letzteren Infektionswege zu erfolgreicher Infektion eignen, wenn man nur die Dosis entsprechend erhöht.

Dem Gesichtspunkt der Dosierung ist in neueren Versuchen zum Teil nicht immer genügend Rechnung getragen worden. Namentlich *Besredka*, der in dem Hautorgan die einzige verwundbare Stelle des Körpers bei der Milzbrandinfektion erblickt und den Milzbrand einzig und allein als Hautinfektion anspricht, beruft sich zur Begründung seiner Anschauung auf Versuche, die in dieser Hinsicht eine weitgehende und, wie wir sehen werden, entscheidende Variation der Infektionsdosis vermissen lassen. Nur bei cutaner Infektion soll sich Milzbrand entwickeln, wenigstens bei Meerschweinchen und Kaninchen, und wenn auch andere Infektionsarten tödlichen Milzbrand hervorrufen, so beruhe dies immer auf einer gleichzeitigen Verletzung und Infektion der Haut. Hat doch *Besredka* seine Auffassung von der Art der Milzbrandinfektion so formuliert, daß, wenn man imstande wäre, ein Tier völlig abzuhäuten und am Leben zu erhalten, es dann eine absolute Milzbrandimmunität besitzen würde, weil von keiner Stelle aus mehr der Milzbranderreger zum Haften gebracht werden könne (vgl. auch *Delater*).

Die Angaben *Besredkas* haben Zustimmung (*Aitoff*, *Balteano*, *Brocq-Rousseau* und *Urbain*), mehrfach aber auch Widerspruch oder Ein-

schränkung gefunden (*Combiesco*, *Boquet* u. a.). Namentlich haben *Bachmann*, *Beltrami* und *Romat* durch subcutane und intravenöse Injektion unter sorgfältiger Vermeidung jeder Hautinfektion bei Kaninchen Milzbrand hervorrufen können, sobald die Kulturdosis eine etwas höhere war; sie leugnen daher die von *Besredka* behauptete Sonderstellung der Haut, wenigstens für den von ihnen benutzten Milzbrandstamm. Auch *Gratia* erhielt bei intravenöser Infektion positive Resultate, doch scheinen verschiedene Typen von Milzbrandbakterien sich nicht ganz gleichmäßig zu verhalten. Ob es sich hierbei einfach um Virulenzunterschiede oder um biologische Differenzen anderer Art handelt, läßt sich aus seinen Untersuchungen nicht mit Sicherheit entnehmen.

Wir sind bei unseren eigenen Untersuchungen in der Weise vorgegangen, daß wir eine größere Zahl von Meerschweinchen mit *genau dosierten* Bakterienmengen infizierten, und zwar *intracutan*, *subcutan*, *intramuskulär*, *intraperitoneal* und *intravenös*. Als Ausgangsmaterial dienten stets junge, ca. 20stündige Agarkulturen eines virulenten Milzbrandstammes. Hiervon wurden Aufschwemmungen in physiologischer Kochsalzlösung hergestellt, zunächst in der Verdünnung von 1 Öse auf 10 ccm. Diese Suspension wurde zur Entfernung größerer Partikelchen durch ein steriles Papierfilter geschickt und dann weiterhin verdünnt. Die Tiere erhielten stets 0,1 ccm der entsprechenden Verdünnung.

Die Impfungen erfolgten in der Weise, daß die intracutane Injektion an einer zuvor enthaarten Stelle der Bauchhaut vorgenommen, für die übrigen Infektionsarten ein Verfahren gewählt wurde, das jede Infektion der Haut ausschloß. Dies geschah in der Weise, daß zuerst ein kleiner Hautschnitt angelegt, die Hautwunde mit Wundhaken auseinandergehalten und dann die Injektion vorgenommen wurde, unter sorgfältigster und sicherer Vermeidung jeder Berührung der Haut. Hinterher wurden Stichöffnung und Wundränder sofort mit glühendem Glasstab verschorft und mit Collodium bepinselt. Daß sich so ein direktes Eindringen der Milzbrandkeime in die Haut vollkommen verhindern ließ, ergab sich daraus, daß es speziell bei den intravenös (V. jugularis) und intraperitoneal infizierten Tieren niemals zu einer ödematösen Infiltration an der Impfstelle kam. Ausnahmslos wurde der einzelne Infektionsversuch gleichzeitig an mehreren Tieren (4—6) vorgenommen, um nach Möglichkeit Zufälligkeiten auszuschließen.

Das Resultat der so mit abgestuften Virusmengen ausgeführten Impfungen ist aus der folgenden Übersichtstabelle ersichtlich. Diese Tabelle zeigt, daß *jede Art der Infektion tödlichen Milzbrand auszulösen imstande war*. Der Tod der Tiere trat in der Regel nach 2—3 Tagen ein, der Sektionsbefund war der typische. Es kann keine Rede davon sein, daß etwa nur die Haut das einzig empfängliche Gewebe des Meerschweinchenorganismus ist, denn auch die übrigen Infektionswege

Übersichtstabelle.

Bestimmung der tödlichen Minimaldosis virulenter Milzbrandkultur für Meerschweinchen bei verschiedener Infektionsweise.

Nr.	Gewicht in g	Infektionsweise	Dosis in Ösen	Erfolg
1	390	intracutan	$^{1}/_{100\,000}$	†
2	500	"	$^{1}/_{100\,000}$	lebt
3	350	"	$^{1}/_{1\,000\,000}$	†
4	600	"	$^{1}/_{1\,000\,000}$	lebt
5	420	subcutan	$^{1}/_{100\,000}$	†
6	500	"	$^{1}/_{100\,000}$	†
7	450	"	$^{1}/_{1\,000\,000}$	†
8	550	"	$^{1}/_{1\,000\,000}$	lebt
9	420	intramuskulär	$^{1}/_{100\,000}$	†
10	500	"	$^{1}/_{100\,000}$	†
11	480	"	$^{1}/_{1\,000\,000}$	†
12	630	"	$^{1}/_{1\,000\,000}$	†
13	530	intraperitoneal	$^{1}/_{10\,000}$	†
14	530	"	$^{1}/_{10\,000}$	lebt
15	490	"	$^{1}/_{50\,000}$	†
16	530	"	$^{1}/_{50\,000}$	lebt
17	420	"	$^{1}/_{100\,000}$	lebt
18	420	"	$^{1}/_{100\,000}$	lebt
19	380	intravenös	$^{1}/_{10\,000}$	†
20	380	"	$^{1}/_{10\,000}$	†
21	400	"	$^{1}/_{50\,000}$	lebt
22	400	"	$^{1}/_{50\,000}$	lebt
23	390	"	$^{1}/_{100\,000}$	lebt
24	400	"	$^{1}/_{100\,000}$	lebt

führten zum Ziel. Nur das, was von vornherein anzunehmen und eigentlich schon aus früheren experimentellen Untersuchungen bekannt war, wurde von neuem bestätigt gefunden, nämlich, daß *je nach der Applikationsweise unter Umständen verschiedene Bakterienmengen zur tödlichen Infektion erforderlich sind.* Zwischen *intracutaner* und *subcutaner* Impfung besteht nach unseren Resultaten bemerkenswerterweise ein Unterschied überhaupt nicht, zum mindesten nicht zugunsten der Cutanimpfung, eher umgekehrt. Denn die beiden subcutan infizierten Meerschweinchen sind der Infektion mit $^{1}/_{100\,000}$ Öse prompt erlegen und erst $^{1}/_{1\,000\,000}$ Öse wirkte ungleichmäßig, während die intracutane Impfung mit $^{1}/_{100\,000}$ Öse sich schon als unsicher erwies. Für die erfolgreiche *intramuskuläre* Infektion war in der gleichen Versuchsreihe die Dosis von $^{1}/_{1\,000\,000}$ Öse sicher tödlich, so daß dieser Infektionsmodus sich der Hautinfektion, intracutan oder subcutan, sogar noch überlegen zeigte. Bei *intraperitonealer* Injektion der Bakterien lag die sicher

tödliche Minimaldosis wesentlich höher, indem selbst $^1/_{10\,000}$ Öse nur eines der beiden Versuchstiere tötete. Die gleiche Bakterienmenge wirkte bei *intravenöser* Impfung sicher.

Hiernach war also die *intramuskuläre* Injektion der Weg, der am leichtesten, d. h. mit der geringsten Bakteriendosis zum Ziele führte, fast ebensogut wirkte die subcutane Impfung, etwas weniger die intracutane, und nur die intravenöse und intraperitoneale Injektion erforderten eine wesentlich stärkere Infektion.

Erwähnt seien im Anschluß an unsere Meerschweinchenexperimente auch einige Versuche an *Mäusen* mittels subcutaner und intravenöser Infektion, die durchaus in gleichem Sinne ausfielen. Wir bedienten uns bei der intravenösen Impfung des alten, seinerzeit von *Schimmelbusch* gewählten Verfahrens, indem wir die Tiere möglichst am Schwanzende mit sehr feiner Kanüle impften und unmittelbar nach der Infektion den Schwanz weit oberhalb der Impfstelle abtrugen. Die Injektion erfolgte immer in der gleichen Flüssigkeitsmenge von 0,1 ccm. Nach der Amputation wurde die Wunde gründlich verschorft. Die subcutane Impfung wurde wie bei Meerschweinchen an der Bauchhaut vorgenommen, unter sorgfältigster Vermeidung jeder direkten Hautinfektion. Das Ergebnis war, daß die subcutan geimpften Tiere nach Dosen bis $^1/_{1\,000\,000}$ Öse ausnahmslos in 2—3 Tagen an Milzbrand eingingen, und daß selbst noch $^1/_{5\,000\,000}$ Öse tödlich wirkte, wenn auch weniger sicher. Dagegen betrug die tödliche Minimaldosis für die intravenöse Injektion $^1/_{100\,000}$ Öse. Also auch bei Mäusen gelingt es ohne weiteres, Milzbrand ohne Hautinfektion auszulösen, und auch bei diesen Tieren wirken, wie bei Meerschweinchen, von der Blutbahn aus erst größere Bakterienmengen als vom Unterhautzellgewebe.

Die Resultate der berichteten Versuche sind klar und eindeutig. Wir hatten ursprünglich noch eine andere Versuchsanordnung in Betracht gezogen und in einigen Experimenten geprüft. Es wurden hierbei genau abgemessene Mengen unserer Bakterienaufschwemmung in feine Glascapillaren eingeschmolzen und so den Tieren unter die Haut eingeführt. Das geschah in der Weise, daß durch einen Hautschnitt an der Bauchseite des Meerschweinchens das Capillarröhrchen in das Unterhautzellgewebe eingebracht und unter der Haut möglichst weit fortgeschoben wurde. Die Wunde wurde alsdann verschlossen und nach ihrer Verheilung, nach ca. 5 Tagen, die Glascapillare, die reaktionslos eingeheilt war, von außen her zerbrochen. Bei allen Tieren kam es zur Milzbrandinfektion mit ödematöser Infiltration der Haut an der Stelle der Capillare; die Tiere gingen nach 2—3 Tagen an Milzbrand zugrunde. Wir haben von der Fortsetzung und Verwertung derartiger Versuche aber abgesehen, weil bei dem Zerbrechen der Glascapillaren leicht eine Verletzung und direkte Infektion der darüberliegenden Haut statt-

finden kann und uns daher die Versuche im Sinne der vorliegenden Beweisführung nicht einwandfrei erscheinen.

Aber eine andere Reihe von Versuchen, die wir zur Ergänzung der eben erwähnten ausführten, widerlegt glatt die Vorstellung von der ausschließlichen Empfänglichkeit des Hautorgans. Es sind Versuche mit *stomachaler* Infektion der Versuchstiere. Die intravenöse, intraperitoneale, intramuskuläre oder subcutane Injektion, wie wir sie vorgenommen hatten, setzt ja stets eine Hautverletzung voraus, und wenn wir auch durch unser Vorgehen eine direkte Infektion der Haut bei der Impfung vollkommen ausschlossen, so könnte man immer noch geltendmachen, daß die irgendwie injizierten Milzbrandbakterien, die sich auf dem Wege der Lymph- und Blutbahn nun weiterverbreiten, doch schließlich indirekt an die verletzten Hautstellen gelangen und so eine eigentliche Hautinfektion, wie sie *Besredka* und seine Anhänger postulieren, zustande bringen. Dieser Einwand ist tatsächlich in einer unlängst, nach Abschluß unserer Untersuchungen erschienenen Arbeit von *Plotz* erhoben worden, der zwar Resultate erhalten hat, die, wie die unsrigen, durchaus für die Gleichwertigkeit der verschiedenen Infektionswege sprechen, dennoch aber allein dem Hautorgan die entscheidende Bedeutung beimißt. Er begründet dies mit den eben erwähnten Gesichtspunkten und glaubt diesen Beweis dadurch erbracht zu haben, daß eine erfolgreiche Infektion der Versuchstiere (Kaninchen) speziell mit Hilfe der Capillarmethode nur solange möglich sei, als die Hautstelle noch nicht völlig vernarbt ist. Zerbrach er die bakterienhaltigen Capillaren erst nach 6—7 Tagen, so gelang die Infektion der Tiere nicht mehr regelmäßig. Die auch in diesem Fall noch sterbenden Tiere sollen nach seiner Ansicht nur infolge einer beim Zerbrechen der Capillare stattfindenden Hautinfektion an Milzbrand zugrunde gehen. Ganz abgesehen davon, daß in dieser letzteren Erklärung natürlich eine petitio principii liegt, ist eben, wie *Plotz* selbst zugibt, der ganze Infektionsmodus technisch nicht einwandfrei und daher ungeeignet zur Gewinnung eindeutiger Resultate. Insbesondere aber lassen die von ihm erhaltenen Ergebnisse auch noch eine andere Erklärung zu: Die Capillaren waren nämlich mit Bouillonkulturen gefüllt, und es ist wohl sicher, daß diese Kulturen nach 6—7 Tagen nicht mehr die gleiche Virulenz besaßen wie junge, 24stündige Kulturen. Die diesbezüglichen Kontrollen des Autors sind mangels genauer Dosierung nicht ohne weiteres beweiskräftig.

Wir haben für die Infektion per os ältere, 2—3tägige Agarkulturen, die mehr oder minder stark versport waren, benutzt und hiermit eine Reihe von Meerschweinchen derart infiziert, daß die Tiere abgemessene Mengen mittels der Schlundsonde in den Magen eingeführt bekamen. Auch diese Versuche fielen der Erwartung gemäß aus und bestätigten

die alte Erfahrung aufs neue, daß sich durch Sporenfütterung bei empfänglichen Tieren Milzbrand hervorrufen läßt. Die tödliche Dosis war wesentlich höher als bei parenteraler Infektion, doch gelang es mit der Menge von $^1/_{10}$ Öse sicher, tödliche Infektion auszulösen. Die Tiere gingen am 4. Tage unter den charakteristischen Veränderungen der Darmschleimhaut zugrunde. An zahlreichen Stellen der Schleimhaut fanden sich kleine stecknadelkopf- bis erbsengroße furunculöse Geschwüre, die deutlich die Eintrittspforte und die primären Angriffspunkte der Bakterien zu erkennen gaben.

Aus der Gesamtheit unserer Experimente ergibt sich somit die Tatsache, daß man mit einer virulenten Milzbrandkultur Meerschweinchen nicht nur *cutan, sondern auch subcutan, intramuskulär, intravenös, intraperitoneal und stomachal infizieren kann, und daß zur Erzeugung von Milzbrand eine primäre Infektion der Haut durchaus nicht erforderlich ist.* Unsere Versuche stehen in vollem Einklang mit den Resultaten, die *Tada* bei seinen *Immunisierungs*experimenten erhalten hat. Ebenso darf in diesem Zusammenhang auf den *Lungenmilzbrand* hingewiesen werden. Die Tatsache, daß eine Milzbrandinfektion von den Lungen aus sich entwickeln kann, ohne jede primäre Beteiligung des Hautorgans, ist durch das Tierexperiment und die klinischen Beobachtungen am Menschen über jeden Zweifel sichergestellt. Sie bildet ein weiteres Beispiel, welches lehrt, daß die verschiedensten Organe des Körpers der Milzbrandinfektion zugänglich sind, und daß diese Empfänglichkeit keineswegs einzig und allein der Haut zukommt.

Die Dosis letalis minima einer virulenten Milzbrandkultur unterliegt, je nach der Applikationsweise, ziemlich weitgehenden Schwankungen. Das ist leicht verständlich. So stehen z. B. dem Eindringen der Bakterien in die Darmschleimhaut offenbar Schwierigkeiten entgegen, wie wir sie ja auch sonst kennen, und wie sie sogar für solche pathogene Arten gelten, die eine ganz typische Affinität zur Darmschleimhaut besitzen (Typhus, Ruhr, Cholera). Die Tatsache aber, daß man bei intraperitonealer oder intravenöser Infektion größere Bakterienmengen injizieren muß als bei cutaner oder subcutaner Infektion, erklärt sich, wie wir bereits früher hervorgehoben haben, wohl ohne weiteres dadurch, daß hier die Bakterien sogleich der vollen Einwirkung der Abwehrkräfte des Organismus begegnen, und daß insbesondere die Phagocytenwirkung zu voller Kraftentfaltung kommen kann. Dies alles vollzieht sich in der Haut langsamer und unvollkommener, so daß der Infektionserreger leichter haftet. Die Richtigkeit dieser Auffassung läßt sich in einfacher Weise demonstrieren, wenn man eine lokale Resistenzsteigerung der Haut künstlich dadurch herbeiführt, daß man durch irgendein Vorgehen zunächst eine starke Leukocytose herbeiführt. Wir haben diese Versuche in der Weise vorgenommen, daß wir

den Meerschweinchen zunächst eine sterilisierte Aufschwemmung von Aleuronat in Bouillon (2,5 ccm) subcutan injizierten und sie dann nach 18 Stunden mit einer sonst sicher tödlichen Dosis unserer Milzbrandkultur ($^1/_{100\,000}$ Öse) wiederum subcutan, und zwar an der gleichen Stelle infizierten. Dabei zeigte sich, *daß nunmehr die Tiere der Infektion widerstanden*, während die gleichzeitig ohne Vorbereitung infizierten Kontrolltiere genau wie in früheren Versuchen in 2 bzw. 3 Tagen an Milzbrand zugrunde gingen[1]). Dieses Resultat kann nicht überraschen. Es steht durchaus im Einklang mit allem, was sonst seit *R. Pfeiffers* grundlegenden Choleraauntersuchungen über die unspezifische Resistenzerhöhung bekannt ist. Zugleich enthalten diese Beobachtungen einen erneuten Hinweis auf die Notwendigkeit, derartige Erscheinungen von der wahren Immunität streng zu scheiden. Mitteilungen aus letzter Zeit über erfolgreiche lokale Gewebsimmunisierung, die zur Entwicklung der Immunität innerhalb 24 Stunden ohne Antikörperbildung führe, erfordern jedenfalls eine gründlichere Analyse, ehe man sie als Beweis für das Bestehen einer echten Gewebsimmunität anerkennen darf.

Diese Verhältnisse, die zunächst nur für die Milzbrandinfektion Geltung haben, sind, wie uns scheint, von prinzipieller Bedeutung. Denn der Milzbrand sollte ja gerade das klassische Beispiel für die strenge Lokalisierung von Infektion und Immunität abgeben. Der Nachweis, daß das Hautorgan diese entscheidende Rolle bei der Milzbrandinfektion nicht spielt, dürfte somit von allgemeinerem Interesse sein. Für die Frage nach dem allgemeinen oder örtlichen Charakter von Infektion und Immunität, die gerade heutzutage bei vielen Infektionskrankheiten unter neuen Gesichtspunkten studiert wird, ist eben jede Beobachtung wichtig, die nach der einen oder anderen Richtung eine Klärung bringt. Bei dem Milzbrand ist jedenfalls Empfänglichkeit oder Immunität eines Individuums nicht einfach an die Eigenschaften eines bestimmten einzelnen Organs gebunden.

Literaturverzeichnis.

Aitoff, Ann. de l'inst. Pasteur 1922. — *Bachmann*, *Beltrami* und *Romat*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **89**. 1923. — *Balteano*, Ann. de l'inst. Pasteur 1922. — *Besredka*, Ann. de l'inst. Pasteur 1921 u. 1922; Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **89**. 1923. — *Boquet*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **90**. 1924. — *Brocq-Rousseau* und *Urbain*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **89**. 1923. — *Combiesco*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **89**. 1923; **90**. 1924. — *Delater*, Presse méd. 1923. — *Gratia*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **90**. 1924. — *Koch*, *Gaffky* und *Löffler*, Mitt. a. d. Kais. Gesundheitsamt **2**. 1884. — *van Leent*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. **28**. 1900. — *Noetzel*, Arch. f. klin. Chirurg. **57**. 1898. — *Plotz*, Ann. de l'inst. Pasteur 1924. — *Tada*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. **91**. 1924.

[1]) Ähnliche Experimente sind neuerdings auch von *Gratia* angestellt worden.

(Aus dem Institut „Robert Koch".)

Experimentelle Maul- und Klauenseucheinfektion und -immunität beim Meerschweinchen auf dem Fütterungs- und Luftwege.

Von
Prof. Dr. **H. A. Gins** und Dr. med. vet. **J. Fortner.**

Angesichts der Tatsachen, daß die Maul- und Klauenseuche im natürlichen Seuchengange beim Großvieh so leicht spontan von einem Stallgenossen auf den anderen übertragen wird und daß die Maul- und Klauenseuche beim Meerschweinchen auf künstlichem Wege durch direktes Einbringen von ganz geringen Virusmengen in die Blut- und Lymphbahn in 100% mit Sicherheit erzeugt werden kann, erscheint es auffallend, daß sich die Meerschweinchen in engstem Zusammenleben mit kranken Tieren spontan nicht zu infizieren pflegen. Wenn man allerdings scarifizierte Tiere zu erkrankten Genossen stellt, gelingt es ganz selten, einmal eine Erkrankung bei jenen, ausgehend von der scarifizierten Stelle, zu erzielen. So berichten *Gins* und *Krause* einen solchen Fall, und wir selbst haben einmal eine Ansteckung bekommen, als wir ein an beiden Planten scarifiziertes Tier zu 2 anderen Tieren, die sich auf der Höhe der Erkrankung befanden (2 mal 24 Stunden nach der Infektion), in einen engen Käfig brachten und gleichzeitig bei den 2 erkrankten Tieren die gut ausgebildeten Primäraphthen aufrissen, so daß die austretende Lymphe in Streu gelangen konnte. Solche Fälle können aber wohl nicht als echte spontane Infektionen aufgefaßt werden, da eben das Virus durch die infizierte Streu in eine künstlich geschaffene Scarificationswunde eingerieben wird, was sich aber im Grunde von der üblichen intracutanen Impfmethode an der Planta nicht unterscheidet. Es kann allerdings auf diese Weise einmal eine störende, nicht gewollte Infektion zustande kommen, eine Gefahr, die aber nach den vielen negativen Versuchen (allerdings nicht so forcierten), die von uns und auch von anderen Autoren (*Waldmann* und *Pape*) nach dieser Richtung angestellt wurden, recht gering zu veranschlagen ist. Nun geben aber *Ernst* und *Drescher* an, eine Infektion erzielen zu können, wenn sie folgendermaßen verfahren: Sie füttern

Meerschweinchen mit Aphthenlymphe und spritzen an der Sohle Normalserum oder Glycerinwasser intracutan ein. Dann entstehen hier Aphthen. Ein gleiches ist der Fall, wenn sie so vorbehandelte Tiere zu infizierten Tieren in den gleichen Stall setzen. Daraus schließen die Autoren, daß sich die Meerschweinchen sehr wohl spontan infizieren, daß jedoch die Infektion für gewöhnlich nicht zum Ausbruch kommt. Wir kommen auf diese Versuche weiter unten noch kurz zurück.

Unsere Versuche, über die wir nun berichten werden, sollten zeigen, ob eine Infektion oder Immunität zu erzielen sei, wenn wir virushaltiges Material in den Magen oder in die Luftwege einbrachten. Dabei erschien es uns wichtig, die Frage, ob eine Infektion oder eine Immunität auf diesen Wegen möglich ist, nicht im alternativen, sondern im quantitativen Sinne zu stellen. Wir arbeiteten daher mit relativ hohen Dosen.

Bei der Fütterung verfuhren wir so, daß wir mittels eines Hartgummikatheters Aphthenlymphe, mit Kochsalzlösung verdünnt, oder virushaltiges Blut unter leichtem Druck direkt in den Magen einführten. Das Einführen des Katheters läßt sich schonend ausführen, so daß der Einwand, es könnten dadurch Verletzungen geschaffen werden, nicht berechtigt ist.

Tabelle. I.

Nr. d. Tieres	Intrastomachal	Ergebnis
1017	10 Capillartropfen 1 täg. Blasenlymphe	Keine M.K.S., *völlige Immunität* nach 12, 32, 90 Tagen
1110	3 „ 1—2 täg. „	Keine M.K.S., keine Immun. n. 14 Tg.
1111	3 „ 1—2 „ „	„ „ „ „ „ 14 „
1115	7 „ 1 täg. „	Keine M.K.S., † nach 17 Tg. an interkurrenter Krankheit
1120	9 „ 1 „ „	Keine M.K.S., *völlige Immunität* nach 13 Tg., nach 23 Tg. lokale Aphthe ohne Generalisation
1122	5 „ 1 „ „	*M.K.S. Inkubationszeit 4 Tage*
1125	8 „ 1 „ „	Keine M.K.S., keine Immun. n. 10 Tg.
1126 } 1127 }	5 „ 1 „ „	Keine M.K.S., † nach 12 bzw. 19 Tg. an interkurrenter Krankheit
1129	5 „ 1 „ „	*M.K.S. Inkubationszeit 4 Tage*
1091	3 ccm 1 täg. Virusblut	} Keine M.K.S., keine Immunität nach 13 Tagen
1092	8 Capillartrpf. 1—2 täg. Blasenlymphe	}
1133	3 ccm 1 täg. Virusblut	Keine M.K.S., keine Immun. n. 19 Tg.
1134	3 „ 1 „ „	Keine M.K.S., † nach 8 Tg. an interkurrenter Krankheit

Wie nun aus der Zusammenstellung in Tab. I zu entnehmen ist, ist es in 2 Fällen gelungen, durch intrastomachale Einverleibung des Virus typische Maul- und Klauenseuche zu erzeugen; die Inkubationszeit betrug in beiden Fällen 4 Tage, der Krankheitsverlauf glich dem

nach intravenöser Infektion (Typus B nach *Waldmann*). In 2 weiteren Fällen erkrankten die Tiere nicht an Maul- und Klauenseuche. Es fehlte jegliches klinisches Symptom, vor allem war keine Gewichtsabnahme festzustellen. Es zeigte sich aber bei den Reinfektionen (Kontrollen!) in dem einen Falle eine völlige Immunität nach 12, 32 und 90 Tagen; in dem anderen Falle eine völlige Immunität nach 13 Tagen; bei der 2. Reinfektion nach 23 Tagen bildete sich nur ein ganz kleines Primärbläschen aus ohne Generalisation (nach 98 Tagen völlige Immunität auf eine 3. Reinfektion hin). Aus diesen Versuchen geht hervor, daß es im Einklang mit den Ergebnissen *Waldmanns* und *Trautweins* wohl möglich ist, Immunität zu erzielen, ohne daß mindestens eine Aphthe sich ausbildet, was nach *Titze* erforderlich ist. Gerade in solchen Fällen, wie in den beiden zuletzt angeführten, wäre es verlockend, den Nachweis zu führen (durch tägliche plantane Weiterverimpfung des Blutes), ob das Virus vom Magen aus in virulentem oder nur in immunogenem Zustande ins Blut übertritt. Versuche in dieser Richtung wurden aufgenommen, mußten aber wegen starken Tiermangels eingestellt werden. In 6 weiteren Fällen erkrankten die Tiere nicht an Maul- und Klauenseuche, erwiesen sich aber auch nicht immun bei der Reinfektion. Ein leichterer Verlauf der Erkrankung in einigen Fällen, indem im Vergleich zu den Kontrollen keine oder nur ganz geringe Gewichtsabnahme trotz Generalisation eintrat, kann nicht genügen, um darin eine gewisse geringe Immunität zu sehen. Unter diesen 6 Fällen sind auch 3 Fälle, bei denen wir nach dem Vorgange von *Ernst* und *Drescher* gleichzeitig in die Sohle Kochsalzlösung bzw. sterile Bouillon einspritzten. Es scheint also nach unserem Ergebnis die gleichzeitige Verletzung der Planta durch Injektion von Flüssigkeiten das Angehen der Fütterungsinfektion nicht zu begünstigen. Vier weitere Meerschweinchen erkrankten ebenfalls nicht an M. K. S.; da diese Tiere vorzeitig an einer anderen Krankheit eingingen, konnte die Immunitätsprüfung nicht vorgenommen werden. In Berücksichtigung der Ergebnisse von *Rau*, wonach eine aktive Immunität, ausgehend von lokal bleibenden Primäraphthen, die er durch gleichzeitige Gabe von Löfflerserum bekam, sich nicht am 6. und am 12. Tage, sondern erst am 18. Tage nachweisen ließ, ist es möglich, daß wir bei der Reinfektion in einigen Fällen einen zu frühen Zeitpunkt gewählt haben, an dem sich eine aktive Immunität noch nicht entwickelt hatte.

Bei den Reinfektionen zur Immunitätsprüfung wurden die Meerschweinchen plantar intracutan infiziert, selbstverständlich immer mit Kontrollen.

Um das Virus in die Luftwege einzubringen, wurden 3 Wege begangen. Einmal wurde Aphthenflüssigkeit, stark mit Kochsalzlösung

verdünnt, entweder frei vor dem Naseneingang des Meerschweinchens oder in einem Glas oder Blechbehälter, in dem die Tiere größere Bewegungsfreiheit hatten, mittels eines Sprayapparates versprüht. Ferner wurde Virusmaterial in die Nase eingeträufelt; dabei hält man den Kopf des Tieres mit der Nasenöffnung steil nach oben und läßt aus einer gut abgestumpften Capillare einen Tropfen nach dem anderen in die Nase einfließen; die Tropfen werden ohne Niesreiz vom Tier eingesogen. Auf diese Weise kann man leicht bis zu 1 ccm Flüssigkeit einträufeln. Bei den beiden Methoden wird man naturgemäß nicht verhindern können, daß Virus auch auf dem Fütterungswege eindringt. Zuletzt führten wir noch Aphthenlymphe direkt in die Trachea ein. Durch Hautschnitt wird die Trachea freigelegt und durch einen Knorpelring hindurch wird eine Aphthenlymphe mittels einer feinen Platinkanüle in den Trachealraum eingespritzt. Die Öffnung im Knorpelring schließt sich sofort wieder völlig. Die Hautwunde wird mit Jodtinktur desinfiziert. Immerhin muß man hier den Einwurf hinnehmen, eine evtl. Infektion oder Immunität sei von der Hautwunde ausgegangen. Uns kam es aber in diesem Falle nicht so sehr auf das absolute Ergebnis an, sondern auf den Vergleich mit der Inhalations- und intranasalen Methode.

Aus Tab. II sind die schwankendsten Ergebnisse zu ersehen:

Tabelle II.

Nr. d. Tieres	Art der Infektion	Ergebnis
1099	Inhalation frei aus nächster Nähe	***M.K.S., Inkubationszeit 4 Tage***
1116	" " " " "	Keine M.K.S., keine Immunität nach 19 Tg.
1117	" " " " "	***M.K.S., Inkubationszeit 4 Tage***
1121	" " " " "	Keine M.K.S., keine Immunität nach 16 Tg.
1103	Inhalation in einem Behälter	" " " " " 14 "
1104	" " " "	" " " " " 14 "
1108	" " " "	Keine M.K.S., † nach 8 Tagen an interkurrenter Krankheit
1109	" " " "	Keine M.K.S., keine Immunität nach 27 Tg.
1123	" " " "	Keine M.K.S., ***bei Reinfektion nach 15 Tg. nur lokale Aphthe***
1130	Intratracheal 2 Capillartropfen reine 24stünd. Lymphe	Keine M.K.S., ***bei Reinfektion nach 11 Tg. nur kleinstes Bläschen***
1135	Intratracheal 2 Capillartropfen reine 48stünd. Lymphe	Keine M.K.S., keine Immunität nach 19 Tg.
1138	Intranasal 0,2 ccm 48stünd. Ly. 1 : 10	Keine M.K.S., keine Immunität nach 14 Tg.
1139	Intranasal 0,1 " 24 " " 1 : 3	" " " " " 14 "
1147	Intranasal 0,5 " 24 " " 1 : 5	***M.K.S., Inkubationszeit 5 Tage***
1069	Intranasal 1 " 48 " " 1 : 4	Keine M.K.S., ***bei Reinfektion nach 22 Tg. nur lokale Aphthe***

Als die wichtigste Tatsache dürfen wir hervorheben, daß es durch Inhalation von virushaltigem Material, das direkt vor dem Nasen-

eingange des Meerschweinchens versprüht wird, gelingt, typische Maul- und Klauenseuche zu erzeugen. Der Krankheitsverlauf gleicht auch hier dem nach intravenöser Infektion: gleichzeitiges Auftreten aller Aphthen, jedenfalls keine Primäraphthen auf der Zunge und auf der Maulschleimhaut. Die Inkubationszeit ist in einem Falle mit 8 Tagen auffallend lang. Auch bei Inhalation in einem Blechbehälter gelang es einmal, eine so weitgehende Immunität zu erzielen, daß bei der Reinfektion nach 15 Tagen nur eine lokale Blase ohne Generalisation sich ausbildete (bei der 2. Reinfektion nach 91 Tagen war völlige Immunität vorhanden; vgl. dazu die Ergebnisse von *Rau*). In 5 weiteren Inhalationsversuchen konnte weder Infektion noch Immunität erzielt werden.

Die intratrachealen Infektionsversuche stellten wir vor allem deshalb an, um Klarheit darüber zu bekommen, wo bei den vorausgehenden positiven Inhalationsversuchen das Virus sich Eingang in den Organismus verschafft haben mag. Aus der Tatsache, daß die relativ sehr hohen Dosen von 2 Capillartropfen purer 24- bzw. 48stündiger Lymphe, direkt in den Trachealraum eingebracht, keine Erkrankung (in einem Fall allerdings eine Teilimmunität) auslösten, dürfen wir im Gegensatz zu einer früher von uns geäußerten Ansicht schließen, daß das Epithel der tieferen Luftwege (Lunge und Trachealschleimhaut) nicht vorzugsweise als Eintrittspforte in Betracht kommt.

Auch die positiven Ergebnisse bei der intranasalen Methode, bei der kaum Virus in die unteren Luftwege eindringt, sprechen dafür. Hier erzielten wir einmal eine typische Maul- und Klauenseuche, einmal eine so starke Immunität, daß sich bei der Reinfektion nur eine lokale Aphthe ausbilden konnte, und 2 Versuche verliefen negativ.

Abschließend können wir feststellen, daß das Virus der Maul- und Klauenseuche auch beim Meerschweinchen auf natürlichem Wege durch die Schleimhaut des Fütterungs- und Luftweges in den Organismus eindringen kann, wobei es zur typischen Erkrankung oder zur Ausbildung einer Voll- oder Teilimmunität kommt. Damit ist experimentell bewiesen, daß es eine vollkommene Resistenz der Meerschweinchens gegen spontane Infektion nicht gibt, daß aber in der Regel unter natürlichen Verhältnissen so geringe Virusmengen aufgenommen werden, daß es zur Infektion bzw. zur Immunität nicht ausreicht. Wir schließen dies besonders aus den negativen Versuchen bei der Inhalation zerstäubter Aphthenlymphe in einem geräumigen Blechkasten. Bei dieser Anordnung konnten nur sehr kleine Mengen von Virus für die Aufnahme durch Inhalation in Frage kommen.

Zwischen den Ergebnissen der Infektionsversuche auf natürlichem Wege beim Großvieh, wie sie vielfach in der Literatur angegeben sind (gesammelt bei *Gins* und *Krause*), und der von uns ausgeführten Versuche beim Meerschweinchen besteht kein Unterschied. Auch dort sind die

Versuche teils positiv, teils negativ ausgefallen. Unaufgeklärt bleibt aber immer noch der Weg der spontanen seuchenhaften Erkrankung des Großviehes, die keine Analogie beim Meerschweinchen hat.

Literaturverzeichnis.

Ernst, Münch. tierärztl. Wochenschr. 1923, Nr. 9, S. 181. — *Gins, H. A.*, und *J. Fortner*, Berlin. mikrobiol. Ges., Sitzg. v. 21. I. 1924. — *Gins, H. A.*, und *C. Krause*, Zur Pathologie der Maul- und Klauenseuche. Ergebnisse der allgemeinen Pathologie usw. von Lubarsch-Ostertag. XX. Jg. II. Abt. S. 805—912. — *Rau*, Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1924, Nr. 18, S. 252—254. — *Titze*, Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1921, Nr. 34, S. 403. — *Waldmann* und *Pape*, Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1921, Nr. 30, S. 349. — *Waldmann* und *Trautwein*, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. **50**, 229. 1924.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Kiel. — Direktor: Prof. Dr. *Kisskalt.*)

Epidemiologische Untersuchungen.

II.

Zur Epidemiologie der Parotitis epidemica.

Von

Dr. med. J. Barnewitz,

Assistent am Institut.

Der überwiegend schnelle und gutartige Verlauf der Parotitis epidemica, die im Volksmunde Mumps, Ziegenpeter und mit vielen anderen, das äußere Bild der Erkrankung meist trefflich charakterisierenden Namen benannt ist, ist wohl der Grund für die Tatsache, daß zahlenmäßige epidemiologische Berichte nur zerstreut und in geringer Menge vorliegen. Begünstigend für diesen Umstand wirkt das Fehlen der Anzeigepflicht, die nur bei besonders ausgebreiteten Epidemien eintritt. Infolgedessen ergibt das spärliche Zahlenmaterial häufig nur einen Einblick in den Verlauf und die Intensität umschriebener Epidemien und nicht in die Verhältnisse während epidemiefreier Zeiten; andererseits erstrecken sich die Zahlenangaben über im Vergleich zu denen bei Masern, Diphtherie und Scharlach kurze Zeiträume von etwa 10 bis 15 Jahren, zudem liegen die Zeiträume, für die Zahlen vorhanden sind, meist mehr oder weniger weit auseinander.

Es sind denn auch die Ergebnisse, die sich aus der Betrachtung des vorhandenen Materials gewinnen lassen, oft unvollständig und nicht so sicher begründet, wie es z. B. bei dem großen für Diphtherie, Masern und Scharlach vorhandenen Material für diese Krankheiten der Fall ist. Als Ergänzung wurden auf Anregung von Herrn Prof. *Kisskalt* durch die städtische Schulverwaltung von den hiesigen Schulen für die Schuljahre 1921/1922 und 1922/1923 genaue Meldungen über die laufenden Parotitiserkrankungen erbeten und dieses Material, das ein Bild des Erkrankungsverlaufes in einer längeren von eigentlichen Epidemien verschonten Periode gibt, mitverwertet. Die Schulen Kiels sind nur zu 50% im Jahre 1921/1922 und zu 43% im Jahre 1922/1923 der Aufforderung der Schulbehörde gefolgt. Infolgedessen können die später wiedergegebenen Zahlen nur als Minimalwerte angesehen werden.

Kenntnisse und Beschreibungen von Parotitisepidemien reichen weit ins Altertum zurück. Erst Ende des 18. Jahrhunderts wurde die Kontagiosität des Mumps wieder neu entdeckt, und Ende des 19. Jahrhunderts sind umfassende Darstellungen von *Leichtenstern*, *Bruns* und *Comby* erschienen. Eine genaue chronologische Übersicht über große Mumpsepidemien gibt *Hirsch* im Handbuch der historisch-geographischen Pathologie, dem zugleich zu entnehmen ist, daß Rasseneinflüsse für das Zustandekommen der Epidemien nicht prädisponieren. Wir finden vielmehr die Parotitis in weitester Verbreitung über die ganze Erdoberfläche.

Bei der Betrachtung der Parotitisepidemien ergeben sich gewisse Eigenheiten, die geeignet sind, den Epidemien gemeinsam, sowie auch jeder einzelnen für sich, einen ganz bestimmten Charakter zu verleihen. Hervorstechende Merkmale, die in zahlreichen Fällen derselben Epidemie wiederkehren, tragen hierzu bei, so daß wir z. B. ausgesprochen einseitige Affektionen das eine Mal, ein andermal doppelseitige Erkrankungen das Bild der Epidemie beherrschen sehen und neben allgemein gutartigen und schnell verlaufenden Epidemien solche mit häufigen und zum Teil erschwerenden und prognostisch ungünstigen Komplikationen finden. Auch die Infektiosität zeigt sich in den verschiedenen Epidemien verschieden.

Was das Auftreten der Parotitis epidemica nun allgemein anbelangt, so fällt zunächst die, im Gegensatz zu anderen akuten Infektionskrankheiten stehende, ausgesprochen örtliche Beschränkung der Epidemien als charakteristisch auf. Am häufigsten verbreitet sie sich dementsprechend in geschlossenen Anstalten, Kasernen, Waisenhäusern, Strafanstalten, Schulen und selbst innerhalb derselben noch auf einzelne Klassen oder Räumlichkeiten beschränkt. Es tritt auch bei den Kieler Schulmeldungen die charakteristische Eigenschaft der Parotitis, in engen lokalen Grenzen, aber mit zeitlich protrahiertem Verlauf aufzutreten, in die Erscheinung. Im Jahre 1921/1922 meldeten 3 Knabenschulen mit 1900 Schülern, daß keine Erkrankung an Mumps erfolgt sei. Im Jahre 1922/1923 ist zwar eine solche Fehlanzeige nicht eingegangen, aber es erscheint doch ein Verschontbleiben einzelner Schulen von der Erkrankung bei der Unvollständigkeit der Meldungen wahrscheinlich. Aber auch innerhalb der Schulen, in denen die Mumpserkrankungen vorgekommen sind, ist die geringe Neigung der Erkrankungen, weiter um sich zu greifen, gut zu erkennen. Es haben 3 Knabenschulen und 2 Mädchenschulen das Vorkommen von nur 1 Erkrankung im Jahre 1922/1923 gemeldet. In beiden Jahren findet sich in einzelnen Schulen neben Klassen mit einer verhältnismäßig hohen Erkrankungsziffer auch solche, die nur 1 Fall von Parotitis zur Anzeige gebracht haben. So erkrankten in der sog. Mädchenübungsschule im

Winter 1922/1923 27% der Kinder an Mumps, während in den anderen Knaben- und Mädchenschulen höchstens 1—2% als krank gemeldet wurden. Auch innerhalb der einzelnen Schulen bleiben geringe Häufungen, wie sie in jedem Winter zu verzeichnen sind, auf einzelne Klassen beschränkt. Es finden sich Schulen, bei denen eine Klasse einen Morbiditätsquotienten bis zu 32% aufweist, in den anderen Klassen dagegen nur 5—9% erkrankt sind; oder bei einer anderen Schule sind in 2 Parallelklassen 17 bzw. 24% der Schüler erkrankt, in der 3. Parallelklasse nur 8%, in den übrigen 2—4%.

Damit soll keineswegs die Möglichkeit von der Hand gewiesen werden, daß die Epidemie die enge lokale Grenze durchbricht und weitere Ausbreitung nimmt. Die Erscheinung ist häufiger vorhanden und es liegen Berichte über Pandemien vor, die recht große Distrikte überzogen. So (nach *Hirsch*) 1714 Istrien, 1753 Mittelitalien von Bologna bis Rom, 1782 Mailand, Genua, Turin, 1825 die Provinz Sachsen, 1852/1853 Schleswig-Holstein, 1857/1858 Niederbayern und Mittelfranken, 1859 das Großherzogtum Hessen. Gerade aber bei dieser Weiterverbreitung wird eine Erscheinung auffallend, die schon bei gewöhnlichen kleinen Epidemien bemerkenswert ist. Es ist fast durchweg zu beobachten, daß der Ausbruch der Epidemien nicht schlagartig mit einer hohen Erkrankungsziffer einsetzt, sondern daß vielmehr ein allmähliches Vorwärtsdringen von einzelnen Ausgangspunkten statthat. Die Ausgangspunkte sind, wie schon bemerkt, mit Vorliebe Anstalten, die ein enges Zusammenleben bedingen. Aber auch innerhalb dieser abgeschlossenen Anstalten macht sich das auffallend langsame Fortschreiten der Epidemie geltend, und die Erkrankungsfälle verlaufen mehr nach- als nebeneinander nach den übereinstimmenden Angaben von *Schottmüller*[3]), *Hirsch* und den von diesen zitierten Autoren.

Diese Eigentümlichkeit der Parotitis epidemica läßt sich gut an einer isländischen Statistik verfolgen. Nach den Angaben des Heilbrig Disskyrslur 1911—1920 ist die Parotitis, nachdem sie ungefähr in den letzten 10 Jahren nicht beobachtet worden war, im Jahre 1913 in Island aufgetreten. Es wurden im Juni dieses Jahres 6 Fälle gemeldet, im Dezember 184, im Januar 1914 160 und dann allmählich weniger in jedem Monat bis zu 24 Fällen im Oktober 1914. Im November 1914 setzte dann wieder eine Zunahme der gemeldeten Erkrankungen ein bis zu 119 Fällen im Januar 1915. Von da an beginnt wieder eine Abnahme bis zum November 1915 mit 7 Meldungen. Im Dezember sind keine Parotitiserkrankungen verzeichnet. Über den weiteren Verlauf wird angegeben, daß 1916—1917 nur geringe Häufungen der Parotitis zur Beobachtung kamen, von da an keine mehr.

Bei den Mumpsepidemien verstreicht ein längerer Zeitraum bis zum Erreichen des Morbiditätsmaximums als bei den Masern, bei denen die

schlagartige Ausbreitung der Epidemie als allgemein anerkannt gilt. Betrachtet man, wie sich die Ausbreitung innerhalb der Kieler Schulen bzw. Klassen vollzieht, so läßt sich erkennen, daß die Erkrankungsfälle meist in geringer Zahl durch Wochen, auch Monate, sich hinziehen. Der Zwischenraum zwischen einzelnen Fällen ist im Winter und Frühjahr stets so groß, daß infolge der langen Inkubationszeit und langer Kontagiosität ungezwungen eine lückenlose Kette von Ansteckungen angenommen werden kann, was besonders für ganze Schulen deutlich erkennbar ist. Es muß aber noch bemerkt werden, daß das Material es infolge Unvollständigkeit nicht gestattet, etwa für sämtliche Schulen solche Kurven anzulegen. Die während des Sommers verzeichneten Fälle kann man wohl als sporadisch bezeichnen und annehmen, daß die Infektion außerhalb erfolgt ist.

Dieser langsamere Anstieg der Erkrankungsziffer bei der epidemischen Parotitis hat seine Hauptursache in der verhältnißsmäig langen Inkubationszeit der Krankheit. Als Mittel der von den verschiedenen Autoren angegebenen Zahlen kann die Inkubationszeit mit etwa 21 Tagen angenommen werden. Besonders *Moro*[2]) hat hierauf als in gewissem Grade charakteristisch für Mumps hingewiesen und sie als einen Hauptfaktor für die langsame Weiterverbreitung hervorgehoben.

Im allgemeinen pflegen sich die einzelnen Epidemien nur auf Wochen oder Monate zu erstrecken und nur in Fällen, wo größere Distrikte ergriffen sind, hartnäckig einige Jahre, z. B. Norwegen 1914—1916, Island 1913—1915, zu bestehen. Andererseits ist jedoch mehrfach beobachtet, daß am selben Ort eine regelmäßige Wiederholung der Parotitisepidemien in aufeinanderfolgenden Jahren gerade in den später zu besprechenden Prädilektionszeiten der Erkrankung stattfindet, um dann längeren epidemiefreien Intervallen zu weichen, die nur wenige sporadische Fälle aufweisen.

Bei der Betrachtung des Verhaltens der Kontagiosität hinsichtlich ihrer Heftigkeit ergibt sich, daß sie sich in den einzelnen Epidemien verschieden äußert. Der Kontagionsindex, d. h. das Verhältnis der Zahl der Erkrankten zu der der Ansteckung gleichermaßen exponierten Personen schwankt beträchtlich.

Nach den bei *Schottmüller* angeführten Autoren bestehen Schwankungen des Kontagionsindex von 7,7—90,8%. Ferner konnten aus „Gesundheitswesen des Preußischen Staates“ folgende Daten zusammengestellt werden:

1907	Lenau, Kreis Düren:	von	264	Schulkindern	erkrankten	96 = 36,4%
1908	im Reg.-Bez. Frankfurt:	„	69	„	„	26 = 37.7%
1908	„ „ Hildesheim:	„	47	„	„	31 = 87,2%
1912	„ „ Kassel:	„	154	„	„	68 = 44,2%
1912	„ „ Oppeln:	„	39	„	„	28 = 71,8%
1912	„ „ Trier:	„	40	„	„	36 = 90,0%

Bei den Kieler Schulen waren in 2 von größeren Epidemien freien Jahren Unterschiede von 2—50% feststellbar.

In ähnlicher Weise schwankt der Morbiditätsquotient der Parotitis überhaupt. Die umfangreiche Statistik von *Ringberg*[13]) über den Erkrankungsverlauf in Dänemark während der Jahre 1870—1894 zeigt als Höchsterhebung des Morbiditätsquotienten 2‰ der Bevölkerung im Jahre 1876 und als niedrigsten Punkt 0,46‰ der Bevölkerung im Jahre 1892. Weitere Angaben über die Erkrankungsziffern an Mumps konnten den „Veröffentlichungen des Reichsgesundheitsamts" entnommen werden. Es konnten die Morbiditätsquotienten für folgende Länder in pro mille berechnet werden.

Die für die Schweiz veröffentlichten Erkrankungsziffern können nicht als vollständig angesehen werden, da für fast alle Jahre sich in verschiedenen Monaten die Bemerkung findet: „außerdem Epidemie in . . .". Infolgedessen ist es nicht möglich, sich an der Hand dieser Zahlen ein genaues Bild von der Verbreitung der Parotitis in der Schweiz zu machen.

Norwegen (Reich):

	1898	1899	1900	1901	1902	1903	1904	1905	1906	1907
‰	0,2	1,0	1,6	0,4	0,6	0,4	0,4	0,3	0,2	0,5

Norwegen (Städte):

	1908	1909	1910	1911	1912	1913	1914	1915	1916	1917
‰	5,0	2,9	1,3	1,1	1,2	1,4	2,1	4,1	2,5	0,8

Bei der Betrachtung dieser beiden Zahlenreihen fällt der große Unterschied der Morbiditätsquotienten für das Reich und für die Städte auf. Die Zahlen für die Städte erweisen sich als bis zu 10 mal so groß wie die für das Reich. Zur Erklärung dieser Tatsache kann man in erster Linie wohl annehmen, daß in den Städten die Meldungen — Parotitis war meldepflichtig — genauer erfolgt sind, d. h., daß mehr Parotitisfälle als solche von Ärzten erkannt und zur Meldung gebracht worden sind als auf dem Lande. Nach den dem „Statistik Årbok for Kongeriket Norge" entnommenen Einwohnerzahlen entfallen auf die „Städte" etwa $^1/_3$ des ganzen Königreiches. Es erscheint daher erklärlich, daß die Morbiditätsquotienten niedriger sind, wenn Stadt und Land zusammengefaßt sind, als wenn die Städte allein mit den zuverlässigeren Meldungen berücksichtigt sind. Andererseits kann diese Divergenz zwischen Stadt und Land in den epidemiologischen Eigentümlichkeiten der Parotitis epidemica selbst ihren Grund haben. Wie eingangs erwähnt, findet sich diese Erkrankung vorzugsweise unter den infolge äußerer Verhältnisse besonders nahe beieinander lebenden Einwohnergruppen, wie Schulen, Kasernen, Strafanstalten u. dgl. Daß solche Gruppen besonders viel in den Städten anzutreffen sind, liegt auf der Hand, und so könnte der Unterschied der Morbiditätsquotienten bei Stadt und

Land zum Teil auf die engere Wohnweise der Stadt zurückgeführt werden. Im übrigen ist aus den Zahlen zu ersehen, daß der Zeitraum mit höheren Morbiditätsquotienten, die wohl durch Epidemien bedingt sind, meist 2 Jahr oder mehr umfaßt, so in den Jahren 1899—1900, 1908—1909 und 1914—1916.

Dänemark:

	1903	1904	1905	1906	1907	1908	1909	1910	1911	1912	1913	1914	1915	1916	1917
‰	0,4	1,2	1,8	1,1	0,8	1,4	1,6	1,2	1,8	1,2	1,5	1,4	2,1	4,0	1,6

Vergleicht man die Werte, zu deren Berechnung die Einwohnerzahlen aus dem „Statistik Arbog for Kongeriged Danmark" verwendet wurden, mit denen der norwegischen Städte, so ergibt sich eine recht gute Übereinstimmung der Durchschnittszahlen. Im übrigen zeigt sich für Dänemark eine, wenn auch geringe Zunahme der Erkrankungsziffer. An Epidemien ist nur eine zu verzeichnen, — es macht sich hier der kurze Beobachtungszeitraum bemerkbar — und zwar im Jahre 1916, 1 Jahr später als eine in Norwegen mit der gleichen Erkrankungsziffer.

Galizien:

	1899	1900	1901	1902	1903	1904	1905	1906	1907	1908	1909	1910	1911	1912	1913
‰	0,07	0,06	0,09	0,3	0,3	0,4	0,2	0,1	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2

Diese Zahlen, zu deren Berechnung die Einwohnerzahlen des „Statistischen Handbuchs der Österreich.-Ungar. Monarchie" verwendet wurden, entsprechen etwa den für die Schweiz gefundenen. Ihre Niedrigkeit erklärt sich wohl damit in der Hauptsache, daß nur ein Bruchteil aller wirklich vorgekommenen Parotitiserkrankungen gemeldet worden ist.

Aus der freiwilligen Statistik der bayrischen Ärzte, deren Ergebnisse in der Münchner medizinischen Wochenschrift[9]) mitgeteilt sind, konnten unter Zugrundelegung der in dieser Zeitschrift mitgeteilten Einwohnerzahlen folgende Morbiditätsquotienten errechnet werden.

Bayern:

	1889	1895	1896	1897	1898	1899	1900	1901	1902
‰	0,27	0,30	0,29	0,36	0,45	0,42	0,27	0,25	0,40

Diese Zahlen sind im Vergleich zu denen von Dänemark und Norwegen niedrig. Sucht man diese Tatsache zu erklären, so ist zunächst wieder die unzureichende Meldung der Erkrankungen zu berücksichtigen. Aus den in dieser Statistik gemachten Angaben geht hervor, daß sich etwa 60—70% aller Ärzte an dieser freiwilligen Statistik beteiligt haben, außerdem ist des öfteren erwähnt, daß sich in diesem oder jenem Amt noch eine größere Anzahl von Parotitisfällen gezeigt habe, die sich aber nicht in ärztlicher Behandlung befunden hätten. Da aus diesen Zahlen Schlüsse nicht gezogen werden können, sind die Morbiditätsquotienten für die einzelnen Regierungsbezirke berechnet worden.

Aus diesen Zahlenreihen läßt sich für die einzelnen Bezirke, mit Ausnahme von Niederbayern, wo die Beteiligung an der freiwilligen Statistik am niedrigsten gewesen ist, ein Ansteigen und Sinken des Morbiditätsquotienten eher feststellen als an den Zahlen für ganz Bayern. Mittelfranken und Oberbayern heben sich durch höhere Erkrankungsziffern deutlich unter den anderen hervor. Bei allen ist zu erkennen, daß die Zeiten mit höherer Morbidität sich meist über mehrere Jahre erstrecken, ein Zeichen für die langsame Ausbreitung der Parotitis epidemica. Ein Zusammenhängen einzelner Epidemien in verschiedenen Bezirken, soweit diese sich überhaupt herausheben, ist nicht zu erkennen; in Oberbayern ist ein Anstieg der Morbiditätskurve während der Jahre 1893 und 1894 wahrnehmbar; in Mittelfranken in den Jahren 1897 und 1898; in Oberfranken 1891 und 1892 in geringem Grade. Wenn man überhaupt bei der kurzen Beobachtungszeit von 13 Jahren Schlüsse ziehen will, so könnten die letztgenannten Tatsachen auf eine räumliche Beschränkung der einzelnen Epidemien hinweisen. Wesentlich besser zu Schlußfolgerungen geeignet ist das Zahlenmaterial, das aus den Meldungen einiger größerer bayrischer Städte zur Verfügung steht. Auch diese Erkrankungsziffern und die zugehörigen Einwohnerzahlen sind der freiwilligen Statistik der bayrischen Ärzte aus der Münch. med. Wochenschrift entnommen.

München:

	1889	1890	1891	1892	1893	1894	1895	1896	1897	1898	1899	1900	1901	1902
‰	0,7	0,7	0,7	0,5	0,9	1,0	0,9	0,9	0,4	0,6	1,3	0,4	0,3	0,6

Würzburg:

	1889	1890	1891	1892	1893	1894	1895	1896	1897	1898	1899	1900	1901	1902
‰	0,05	2,7	0,2	0,05	0,3	3,2	0,4	1,2	1,9	0,5	0,6	1,2	0,3	1,5

Kaiserslautern:

	1889	1890	1891	1892	1893	1894	1895	1896	1897	1898	1899	1900	1901	1902
‰	1,6	0,03	0	0,08	0,3	0,1	0,1	0,02	0,05	1,7	0	0,02	0,1	0,04

Bamberg:

	1890	1891	1892	1893	1894	1895	1896	1897	1898	1899	1900	1901	1902
‰	3,3	0,3	0,9	5,4	0,3	0,2	1,0	1,2	0,4	0,3	0,1	0,07	0,2

Nürnberg:

	1889	1890	1891	1892	1893	1894	1895	1896	1897	1898	1899	1900
‰	2,5	0,3	0,8	1,9	0,1	1,8	2,1	0,2	1,6	4,0	0,1	0,4
	1901	1902	1903	1904	1905	1906	1907	1908	1909	1910	1911	1912
‰	1,4	1,7	0,2	0,7	2,4	0,2	1,4	2,2	0,5	1,0	1,1	0.3

In diesen Zahlenreihen der bayrischen Städte lassen sich neben Jahren mit ungefähr gleich hohen Morbiditätsquotienten solche mit sehr hohen, wie er einer Epidemie entspricht, gut erkennen. Sehr gut ersichtlich ist die örtliche Beschränkung, die die Epidemien der Parotitis auszeichnet. Für Nürnberg finden sich besonders starke Erhebungen

der Morbiditätskurve in den Jahren 1889, 1892, 1894/1895, 1898, 1905 und 1909. Für das nahe gelegene Augsburg 1889, 1894—1896, 1899, 1901 und 1902. Die Epidemien des Jahres 1889 traten in Augsburg und Nürnberg zur gleichen Zeit auf und klangen auch zur gleichen Zeit wieder ab. Die Epidemien der Jahre 1894—1896 in Augsburg und 1894 und 1895 in Nürnberg haben nur den Anfang zeitlich gemeinsam, während die Epidemie in Nünrberg 1 Jahr früher erlosch als in Augsburg. Man könnte daran denken, daß die Epidemie in Nürnberg im Jahre 1898 mit der in Augsburg im Jahre 1899 ausgebrochenen zusammenhänge. Verfolgt man jedoch die monatlichen Meldungen, so ergibt sich, daß zwischen dem Erlöschen der Nürnberger und dem Ausbruch der Augsburger Epidemie 8 Monate mit niedrigen Morbiditätsquotienten liegen. Vergleicht man die Zahlen aller angeführten Städte, die ja in den verschiedensten Teilen Bayerns liegen, so ergibt sich, daß ein eigentliches Epidemiejahr, wenigstens für den kurzen Beobachtungszeitraum, für ganz Bayern nicht vorhanden ist, sondern, daß die Epidemien mehr oder weniger unabhängig voneinander an einzelnen Stellen gekommen und gegangen sind. Auch die Erhebungen der Morbiditätskurve in den einzelnen Regierungsbezirken sind fast stets auf Epidemien in einzelnen Städten bzw. Stellen dieses Bezirkes und nicht des ganzen Bezirkes zurückzuführen. Die langsame Ausbreitung der Parotitisepidemien kommt bei dieser Art der Berechnung des Morbiditätsquotienten für die einzelnen Jahre nicht zum Ausdruck, weil bei der engen räumlichen Umgrenzung die Epidemien im Verlaufe von Monaten entstehen und wieder zurückgehen.

Als weiteres Material über die Verbreitung der Parotitis epidemica findet sich bei *Bischoff-Schwiening* (Lehrbuch der Militärhygiene Bd. V, S. 398) eine Militärstatistik über die Häufigkeit dieser Erkrankung in den einzelnen Heeren.

Aus diesen Aufstellungen ist die ganz auffallend hohe Verbreitungsziffer im französischen, italienischen, schwedischen, dänischen und bulgarischen Heere hervorzuheben. Über die Verbreitung innerhalb des deutschen Heeres wird an gleicher Stelle bemerkt, daß die meisten Erkrankungen im Süden des Reiches sowie im Nordwesten (Schleswig-Holstein, Mecklenburg) vorkommen, von dort setzt sich das Gebiet höherer Frequenz in den Küstenländern nach Osten fort.

Was die Morbidität bei den einzelnen Kieler Schulen anbelangt, so sind ganz erhebliche Unterschiede feststellbar, und zwar innerhalb eines Jahres zwischen den einzelnen Schulen, und bei ein und derselben Schule in den 2 Schuljahren. Die geringsten Zahlen haben 1921/1922, die 7. Knaben-Volksschule mit 1,15‰, die höchsten 1922/1923 die Seminarschule mit 270,0‰. Bei einzelnen Schulen schwankt der Quotient z. B. bei Hasseer Knaben-Volksschule zwischen 13,7‰ im Jahre 1921/1922

und 67‰ im Jahre 1922/1923; bei der 1. Mädchen-Volksschule zwischen 82,7‰ im Jahre 1921/1922 und 2,7‰ im Jahre 1922/1923.

Bei denjenigen Klassen, die eine Erkrankungsziffer um 2% herum aufweisen, handelt es sich um Einzelfälle, die allem Anschein nach keine weiteren Schüler in der Klasse infiziert haben. In denselben Schulen finden sich nun auch Klassen mit einer sehr viel höheren Erkrankungsziffer, z. B. 1. Mädchen-Volksschule, Klasse 7 mit 22,4%; 11. Knaben-Volksschule, Klasse 8c mit 24,4% für die Jahre 1921/1922. Für das Jahr 1922/1923 haben unter den Mädchenschulen die Klassen 6a und 6b der Seminarschulen die Erkrankungsziffer von 55,5%; unter den Knabenschulen die 8b der 9. Knaben-Volksschule mit 33,4%. Wie aus der Zusammenstellung ersichtlich, sind diese kleinen Epidemien auf die Klassen im wesentlichen beschränkt geblieben. Nur in der Seminarschule sind auch in den anderen Klassen die Erkrankungsziffern stärker gestiegen (Seminarschule besitzt nur die Klassen 6—8). Beim Vergleich dieser Zahlen mit denen, die bei der Besprechung der Literaturangaben über die Intensität zusammengestellt sind, sind die Prozentsätze allerdings niedrig. Das erklärt sich daraus, daß es sich dort überall um ganz ausgesprochene, einzeln beobachtete Epidemien handelt, deren Heftigkeit die Veranlassung zu ihrer näheren Untersuchung abgab, während in Kiel das Material einer längeren von ausgesprochenen größeren Epidemien freien Periode gesammelt worden ist.

Zusammenfassend läßt sich aus diesen Tabellen über die Verbreitung der Parotitis epidemica entnehmen, daß der Morbiditätsquotient beträchtlichen Schwankungen unterliegt, für die sichere Gründe nicht vorhanden sind. Am häufigsten werden sie mit Änderungen der Virulenz des Erregers und der Disposition der Infizierten in Zusammenhang stehen.

Am besten unterrichtet sind wir über den Einfluß der Jahreszeit auf das Zustandekommen der Parotitis epidemica. Aus folgenden Kurven, die nur als Beispiel herausgenommen sind, lassen sich diese Einflüsse deutlich erkennen.

Es erkrankten an Parotitis epidemica in:

	Absolute Zahlen (Durchschnitt aus 12 Jahren)											
	Jan.	Febr.	März	April	Mai	Juni	Juli	Aug.	Sept.	Okt.	Nov.	Dez.
München . . .	37,3	31,8	40,3	39,0	36,8	29,1	19,4	10,4	6,6	10,9	21,0	23,2
Nürnberg . . .	41,3	44,3	47,8	30,5	18,1	12,9	8,2	4,5	3,5	9,5	22,2	36,7
Bayern	270,0	276,0	304,0	187,7	169,4	126,1	104,4	58,9	63,2	65,3	153,5	226,1
Dänemark . . .	530,5	554,3	679,6	562,8	461,0	289,5	182,5	130,5	141,3	167,0	253,3	311,8
Norwegen (Reich)	195,9	181,5	167,8	110,0	98,7	63,0	35,6	25,1	27,2	52,6	112,5	189,5
„ (Städte)	271,0	222,9	202,8	168,0	134,4	99,6	48,7	35,4	34,9	64,0	118,7	184,7
Galizien . . .	113,8	174,0	314,9	179,1	185,5	144,4	85,2	18,3	13,6	39,3	113,1	101,8
Schweiz . . .	61,5	53,0	82,6	45,0	35,7	30,9	22,0	12,9	9,2	12,0	16,3	54,2

Nach den Zusammenstellungen in *Bischoff-Schwiening*, Lehrbuch der Militärhygiene Bd. V, S. 401, weisen mit Ausnahme des italienischen und spanischen Heeres alle Heere ebenso wie die genannten Städte und Länder für Februar und März die höchsten Ziffern auf, während der April schon ein starkes Absinken um bisweilen annähernd 50% zeigt. Ausnahmen bilden, wie gesagt, das spanische und italienische Heer, Italien mit einem Maximum im Mai, Spanien im April. Sehr klein werden die absoluten wie relativen Zahlen in den Monaten August, Oktober, für das italienische Heer allein im November. Die niedrigen Zahlen für die Heere könnten damit zusammenhängen, daß im Herbst die Entlassungen stattfinden. Da aber auch bei den nur für die Zivilbevölkerung genommenen Zahlen das Minimum in denselben Monaten zu finden ist, ist dieser Zusammenhang kaum wahrscheinlich. In Anbetracht der klimatisch durchaus nicht gleichgestellten Länder ist diese Übereinstimmung im Anstieg der Erkrankungszahlen im Februar-März und des Sinkens im September-Oktober bemerkenswert.

Das in 2 epidemiefreien Jahren in Kieler Schulen gesammelte Material zeigt ebenfalls die niedrigsten Erkrankungsziffern in den Monaten August-September, die höchsten im Monat Februar.

Ein durchaus ähnliches Bild erhält man, wenn man die Verteilung der Epidemien auf die einzelnen Monate vornimmt: Nach *Hirsch*, Handbuch der historisch-geographischen Pathologie, ergibt sich folgendes Bild:

Monate	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	IX.	X.	XI.	XII.
Zahl der Epidemien	21	7	9	9	2	5	4	1	2	13	8	6

Die von *Hirsch* vorgenommene Verteilung genau beschriebener Epidemien auf die einzelnen Jahreszeiten ergibt, daß von 150 Epidemien allein auf den Winter und Frühling 106, also mehr als $^2/_3$ entfallen, während sich der restliche Teil ziemlich gleichmäßig auf Sommer und Herbst einschließlich der bis in den Winter hinein sich ausstreuenden Epidemien verteilt.

Läßt sich der Einfluß der Jahreszeit somit recht gut verfolgen, so ist dies bei anderen Faktoren, wie Geschlecht und Alter, viel weniger der Fall. Es wird verschiedentlich eine stärkere Disposition des männlichen Geschlechts für Parotitiserkrankungen betont, und es ist wohl möglich, daß bei einer allerdings fehlenden Gesamtzusammenstellung der Mumpserkrankungen ein Überwiegen der Krankheitsziffern auf der männlichen Seite sich ergäbe. Damit erscheint jedoch eine wirklich erhöhte Disposition keineswegs bewiesen; es scheint die sehr starke Mitbeteiligung des Militärs eine ausschlaggebende Rolle bei dieser Erscheinung zu spielen, so daß also dieses Zahlenverhältnis nicht für Disposition zu verwerten wäre. Die von *Schottmüller* aus der Literatur zusammengestellten absoluten Zahlen aus einigen besonders daraufhin beobachteten Epidemien ergeben zwar ein Plus der Erkrankungsfälle

bei Männern, desgleichen die in der „Übersicht der in sämtlichen allgemeinen Heilanstalten des Staates überhaupt und an wichtigen Krankheiten Behandelten und Gestorbenen“ [Med. Stat. Nachrichten d. preuß. Stat. Landesamtes[11])] verzeichneten Einlieferungen an Parotitis. Da jedoch Intensitätszahlen oder Morbiditätsquotienten nicht angegeben sind, ist eine entscheidende Verwertung dieses Zahlenmaterials für die Frage geschlechtlicher Disposition für Mumps schwierig.

In den preußischen Heilanstalten kamen zur Behandlung:

	Männlich	Weiblich	% Beteiligung des weibl. Geschlechts an den Gesamterkrankungen
1909	234	143	37,7
1910	203	119	37,0
1911	109	67	38,1
1912	185	132	41,5
1913	199	153	43,5
1914	143	88	38,0
1915	120	98	47,0
1916	173	167	49,0
1917	186	204	52,1
1918	152	171	53,0
Nach *Rosenfeld*[14])			
Wien 1894—1899	2471	2045	45,4

Das Überwiegen der weiblichen Erkrankungsziffer 1917 und 1918 ist natürlich der infolge des Krieges stark reduzierten Zahl an männlichen Einwohnern entsprechend anders zu bewerten.

Das den Kieler Schulen entstammende Material liefert dagegen unter ausschließlicher Berücksichtigung der Schulen, die Meldungen abgegeben haben, für das Schuljahr 1921/1922 einen Morbiditätsquotienten in den Mädchenschulen von 27,3‰, in den Knabenschulen von 13,5‰; für das Schuljahr 1922/1923 in den ersteren 25,4‰, in den letzteren 17,1‰. Es würde sich hiernach für die 2 epidemiefreien Jahre ein deutliches Überwiegen der Erkrankungsziffer des weiblichen Geschlechts ergeben.

Die von *Rosenfeld* für Wien nach Geschlecht und Alter berechnete Tabelle läßt erkennen, daß besonders das Alter von 1—5 sowie von 16—20 Jahren eine noch unter dem Durchschnitt von 45% bleibende Beteiligung des weiblichen Geschlechts an den Gesamterkrankungen der gleichen Altersstufen zeigt.

Diese Zahlenreihen lassen auch schon die Bedeutung des Alters für das Zustandekommen der Parotitiserkrankungen erkennen. Das Hauptkontingent stellen das schulpflichtige und militärpflichtige Alter. Die frühesten Nachrichten, die wir über die Erkrankung haben — Hippokrates —, berichten, daß „die Krankheit auftrat bei Jünglingen, bei

Leuten in der Blüte der Jahre und namentlich bei denen, die die Palaestra und das Gymnasium besuchten". Das Maximum der Erkrankungen beobachtete *Moro* im 14. bis 15., *Denner* im 3. bis 7., *Jochmann* im 6. und 15. Jahre. Die Abgrenzung der Altersdisposition nach oben ist keineswegs scharf. Auf jeden Fall werden mit steigendem Alter Parotitisfälle seltener, was vielleicht auf einer im Laufe des Lebens erworbenen spezifischen Immunität beruhen mag. In der Statistik von *Rosenfeld* aus Wien zeigt die Kurve zwar mit dem Alter abnehmend, so doch bis zum 55. Lebensjahr fortlaufend Krankheitsfälle an. Schwieriger und umstrittener bleibt die untere Altersgrenze. Es fehlt nicht an Mitteilungen, besonders älteren, die eine Infektion vor dem 2. Lebensjahre leugnen, z. B. *Spengler* (zit. nach *Bruns*), *Fabre*, *Rilliet* und *Lombard*. Doch ist die Folgerung, daß Säuglinge und ganz kleine Kinder infolge natürlich angeborener Schutzkräfte parotitisimmun sind, bestimmt abzulehnen. Die verhältnismäßig kleine Zahl ermöglicht kein verläßliches Bild der tatsächlichen Verhältnisse, da bei den geringen Zahlen der allerdings niedrige Prozentsatz des Anteils der Säuglinge an der Parotitis überhaupt nicht zum Ausdruck kommt. Daß tatsächlich mehr Säuglinge und Kleinkinder an Mumps erkranken, als man gewöhnlich annimmt, geht aus der Statistik von *Rosenfeld* und *Ringberg* hervor.

Die Zahl der gemeldeten Mumpsfälle im 1. Lebensjahr ist nach der Statistik von *Rosenfeld* mit 11‰ aller Erkrankungen viel nicht geringer als die im 14. mit 15‰ und höher als die im 15. Lebensjahre mit 8‰, also der Jahre, die teilweise sogar von einzelnen Autoren [*Moro*[2]), *Denner*, *Jochmann*[7])] als Maximum oder zumindest in die höchst disponierte Altersstufe gerechnet werden.

Geringer, aber auch durchaus beachtenswert ergibt sich die Beteiligung der Säuglinge in der dänischen Morbiditätsstatistik (*Ringberg*). Von 58 331 notierten Fällen kommen 205 auf das 1. Lebensjahr, also rund 4‰ der Erkrankten. Auf 1000 Lebende des gleichen Alters machen sie 0,38 aus, eine durchaus nicht unbedeutende Zahl, immerhin den 6. Teil des Durchschnittes aus dem am meisten disponierten Alter von 5—15 Jahren mit 2,5‰ der gesamten dänischen Bevölkerung dieser Altersstufe. Was nun die übrigen Lebensjahre und ihre Beteiligung anlangt, so ist aus der *Ringberg*schen Aufstellung weiter ersichtlich, daß die Ziffern bis zum 15. Lebensjahre sowohl absolut als auch in ihren Verhältnissätzen ansteigen.

Im Alter von	1	2—5	5—15 Jahren
erkrankten (absolut)	205	4512	12 163
‰ des gleichen Lebensalters .	0,387	2	2,5

Die noch genauer auf einzelne Jahre berechnete Statistik von *Rosenfeld* l. c., ermöglicht noch eine weitere Differenzierung. Auf ein kon-

stantes Ansteigen bis zum 7. Jahr folgt ein nach dem 8. Jahr recht gleichmäßiges Absinken bis zur Nullgrenze, die hier mit 55 Jahren erreicht ist.

Aus den Kieler Zahlen ist für beide Jahre die Bevorzugung der ersten Schuljahre vor den anderen auffällig und bei Knaben und Mädchen gleich deutlich ausgeprägt. Über 70% der für diese Zusammenstellung verwendbaren Fälle gehören zu den ersten 3 Schuljahren. Da die Meldungen aus den höheren Schulen, sofern sie überhaupt vorliegen, besonders unzureichend sind, sind die Zahlen jenseits des 13. Lebensjahres besonders spärlich; deswegen erscheint die Annahme nicht berechtigt, als ob dies Alter für die Parotitiserkrankung kaum noch in Betracht käme.

Zusammenfassend kann über die Bedeutung des Alters für das Zustandekommen der Parotitiserkrankungen folgendes gesagt werden: im 1. Lebensjahr keineswegs so geringe Beteiligung, wie häufig angenommen wird; Maximum der Erkrankungsziffer zwischen 5. und 15., besonders 7. und 8. Lebensjahr; Abnehmen der Erkrankung im höheren Lebensalter.

Es ist schon erwähnt worden, daß sich Rassenverhältnisse als einflußlos auf das Zustandekommen der Parotitisepidemien erwiesen haben. Die Auswirkungen der sozialen und beruflichen Lage sind nicht mit vollkommener Sicherheit zu übersehen; das hat seinen Hauptgrund darin, daß infolge der Ungefährlichkeit und Leichtheit der Erkrankungen das statistische Material einerseits sehr leicht ungenau ist, andererseits Aufzeichnungen über die Erkrankungen nur aus besonderen Gründen oder unter besonderen Verhältnissen erfolgen. Die ausgedehnte Verbreitung der Parotitis z. B. unter dem Militär ist zum Teil wohl damit zu erklären, daß das enge Zusammenleben in Kasernen und die Witterungseinflüsse, denen Soldaten besonders ausgesetzt sind, die Entstehung von Mumpserkrankungen begünstigen, zum Teil aber sind die Aufzeichnungen über Erkrankungen eben sehr genau und vollständig, weil ja ein restloses Auffinden aller Erkrankten leicht möglich ist und unter diesen Verhältnissen Untersuchungen sehr gern aufgestellt werden. Während über andere Infektionskrankheiten Mitteilungen vorliegen, nach denen in den Schulen eine stärkere Mitbeteiligung der sozial besser gestellten Kinder statthat, fehlten ähnliche Beobachtungen für Parotitisepidemien.

Bei der Betrachtung des gesamten von den Kieler Schulen stammenden Materiales ist auffällig die geringe Beteiligung der höheren Knaben- und Mädschenchulen an den Parotitiserkrankungen. Es muß allerdings berücksichtigt werden, daß diese Unterlagen wegen der sehr großen Möglichkeit der Unvollständigkeit nicht sehr sichere sind. Auffallend wäre diese geringe Beteiligung der höheren Schulen deswegen,

weil bei den anderen akuten Krankheiten des Kindesalters eine stärkere Beteiligung der sozial bessergestellten Kinder statthat.

Persönliche Erkundigungen bei den hiesigen Schulärzten und mehreren praktischen Kinderärzten ergaben, daß diesen ein Unterschied in der Zahl der Erkrankungen zwischen sozial besser- und schlechtergestellten Kindern nicht aufgefallen sei.

Entsprechend dem leichten Verlauf in weitaus den meisten Fällen der Parotitis epidemica gehören Todesfälle zu den Seltenheiten.

Aus der Gesamtzahl der Todesfälle errechnet *Oesterlen* für England eine Mortalität von 1 : 200 000 und eine Letalität in den beiden ersten Lebensjahren von 45% für die Jahre 1858/1859.

Den medizinal-statistischen Nachrichten des Preußischen Statistischen Landesamtes sind folgende Aufstellungen zu entnehmen:

1. In sämtlichen Heilanstalten des Staates starben an Mumps:

	Von männlichen Kranken	Von weiblichen Kranken	Männlich	Weiblich	In % der Behandelten
1909	234	143	4	3	1,9
1910	203	119	0	2	0,6
1911	109	67	0	2	1,1
1912	185	132	1	0	0,3
1913	199	153	0	2	0,6
1914	143	88	1	4	2,1
1915	120	98	0	2	0,9
1916	173	167	1	4	1,5
1917	186	204	1	3	1,0
1918	152	171	7	4	3,4

Aus diesen Tabellen ist außerdem noch zu ersehen, daß unter den Erkrankten mit Ausnahme der Kriegsjahre 1917 und 1918 stets die Zahl der Männer die der weiblichen Erkrankten übersteigt. Bei der Bewertung dieser Tatsache muß wohl dem Umstande Rechnung getragen werden, daß die männlichen Erkrankten deshalb in größerer Zahl Krankenhäuser aufsuchen, weil infolge der häufigen Komplikationen — Orchitis in erster Linie — eine Krankenhausbehandlung eher erforderlich erscheint.

2. Es starben überhaupt in Preußen an Parotis epidemica:

	1913	1914	1915	1916	1917	1918	1919
Männlich . .	3	6	5	5	10	9	6
Weiblich . . .	5	1	4	11	7	5	5

Die Letalität in den allgemeinen Heilanstalten des preußischen Staates schwankt zwischen 0,3 und 3,4%. Es wäre aber verfehlt, diese Letalitätsziffern zu verallgemeinern, da die in den Heilanstalten aufgenommenen Parotitisfälle wohl schon irgendwelche erschwerenden

Unregelmäßigkeiten in ihrem Verlaufe aufzuweisen hatten und mit den größtenteils harmlosen Formen der allgemeinen epidemischen Krankheitsfälle deshalb von vornherein nicht in Parallele gesetzt werden können. Die Mortalität für Preußen erweist sich als äußerst niedrig; sie schwankt in dem angegebenen Zeitraum zwischen 1 : 2—5 Millionen, entsprechend der durchschnittlichen Gutartigkeit der Krankheit.

Es mögen hier noch einige Angaben über die Behandlungsdauer der Parotitis epidemica angeschlossen werden. Nach *Bischoff-Schwiening*, Lehrbuch der Militärhygiene, Bd. 5, S. 401, betrug die Behandlungsdauer in verschiedenen Heeren durchschnittlich 14—15 Tage, am kürzesten war sie im japanischen Heer mit 10,4 Tagen, am längsten im belgischen Heere mit 20,4 Tagen. Auch das durch die Kieler Schulen gewonnene Material läßt sich für die Berechnung der Erkrankungsdauer verwerten, indem zu folgender Zusammenstellung die Zahl der versäumten Tage zugrunde gelegt wurde.

Zu den Unterlagen wäre zu bemerken, daß die Angaben besonders für 1922/1923 in vielen Fällen nicht gemacht worden sind. Es fehlt naturgemäß jeder Anhaltspunkt für die Dauer der Erkrankung bei den Kindern, die die Schule trotz der Erkrankung besucht haben, doch darf sie vermutungsweise als kurz bezeichnet werden. Es ergibt sich folgende Zusammenstellung:

Es versäumten:

Tage	Männlich		Weiblich		Von 100 Erkrankten des gleichen Geschlechts			
					Männlich		Weiblich	
	1921/1922	1922/1923	1921/1922	1922/1923	1921/1922	1922/1923	1921/1922	1922/1923
2	1	1	7	1	1,6	1,1	8,2	1,4
3	6	5	9	1	9,8	5,4	10,6	1,4
4	5	16	15	3	8,2	17,4	17,6	4,3
5	5	13	6	11	8,2	14,1	7,0	15,7
6	10	13	9	9	16,9	14,1	10,6	12,8
7	6	6	4	6	9,8	6,5	4,7	8,6
8	13	6	13	8	21,4	6,5	15,3	11,4
9	2	5	5	5	3,3	5,4	5,9	7,2
10	2	11	1	7	3,3	11,9	0,12	10,0
11	2	2	2	7	3,3	2,2	0,24	10,0
12	2	6	1	5	3,3	6,5	0,12	7,2
13	0	1	0	2	—	1,1	—	2,9
14	2	3	8	4	3,3	3,3	9,4	5,7
15	1	2	0	—	1,6	2,2	0	—
16	—	—	3	—	—	—	3,5	—
17	—	—	1	—	—	—	0,12	—
18	—	—	0	1	—	—	0	1,4
19	1	—	0	—	1,6	—	0	—
20	1	—	1	1	1,6	—	0,12	1,4
21	—	1	—	—	—	1,1	—	—

Aus dieser Aufstellung ist ersichtlich, daß nach 10 Tagen etwa 75% der erkrankten Knaben und Mädchen die Schule wieder besuchten in den beiden Schuljahren. Für eine niedrigere Anzahl von Versäumnistagen ergibt sich kein einheitliches Bild für die Schuljahre. Während im Schuljahr 1921/1922 der größere Teil der Mädchen eine kürzere Zeit der Schule ferngeblieben war als die Knaben, ist es für das Schuljahr 1922/1923 gerade umgekehrt. Bei Betrachtung der 10tägigen Schulversäumnis hat dieser Unterschied sich allem Anschein nach ausgeglichen.

Über die Entstehung von Nachkrankheiten bei der Parotitis und den möglichen Zusammenhang mit anderen Infektionskrankheiten sind im Interesse der Einfachheit und Zuverlässigkeit der erbetenen Meldungen Erhebungen nicht angestellt worden.

Die geschilderten epidemiologischen Eigenheiten der Parotitis haben es mit sich gebracht, daß diese Erkrankung gelegentlich vergleichenden Betrachtungen mit anderen akuten Infektionskrankheiten des Kindes unterzogen wurde. Man hat versucht, Parallelen oder Antagonismen herauszufinden, mit besonderer Vorliebe ist dabei ihr Verhalten zu den Exanthemen Gegenstand vergleichender Untersuchungen gewesen. Das Ergebnis dieser Untersuchungen ist widersprechend. *Citron* bemerkt, daß eine gewisse innere Verwandtschaft zu bestehen scheine, *Hirsch* beobachtet bisweilen direkten Zusammenhang mit diesen, *Schottmüller* glaubt, daß sie ganz unabhängig voneinander sind und aus den Untersuchungen sich nichts Tatsächliches habe nachweisen lassen, *Moro* lehnt jede Wechselbeziehung im Sinne einer gegenseitigen Steigerung oder Abschwächung ab. Daneben werden aber in der Literatur und auch im Gesundheitswesen des preußischen Staates ausdrücklich die Parotitisepidemien hervorgehoben, die einen zeitlichen Zusammenhang mit Epidemien anderer Infektionskrankheiten haben. Wie dabei die Auswirkungen dieses Zusammentreffens bei den einzelnen Erkrankten waren, ist aus den summarischen Berichten nicht ersichtlich. Im „Gesundheitswesen des preußischen Staates“ wird 1892—1894 über gleichzeitiges Auftreten mit Masern, 1911 mit Keuchhusten, 1912 mit Masern und Röteln, 1913 mit Masern berichtet; *Schottmüller* führt Bemerkungen an über Mumps, mit Varicellen, mit Scharlach und mit Influenza. Das aus der freiwilligen Statistik der bayrischen Ärzte stammende Material ist auch unter Berücksichtigung des Vergleiches der Parotitis mit durchgesehen worden. Auf eine ausführliche Mitteilung der entsprechenden Tabellen soll verzichtet werden. Es konnte die Beobachtung gemacht werden, daß gelegentlich Scharlach bzw. Masern bzw. Mumpsepidemien zeitlich zusammenfallen, oder einander folgen, daß jedoch in den meisten Fällen eine vollständige Unabhängigkeit der einzelnen Epidemien beobachtet werden konnte. Zudem macht auch der kurze Beobachtungszeitraum eine besondere Vorsicht bei der

Ableitung von Schlußfolgerungen notwendig. Ganz gleich liegen die Verhältnisse für Dänemark, Norwegen, Schweiz, Galizien, so daß bestimmte Tatsachen über das Verhalten der Parotitis epidemica zu den akuten Exanthemen nicht festgestellt werden konnten. Die Ähnlichkeit der Verteilung des Mumps nach Monaten mit der bei Masern und die Feststellung einer gewissen Ähnlichkeit der Altersdisposition bei den genannten Krankheiten wären die einzigen sicher erkennbaren epidemiologischen Faktoren, die als Beziehungen zwischen Mumps und Masern im weitesten Sinne gewertet werden könnten.

Deutlicher läßt sich nach den Ermittlungen von *Schade*[15]) ein Zusammenhang auffinden zwischen Parotitis epidemica und den einfachen Erkältungskatarrhen der oberen Luftwege. Unter Verwertung der Heeressanitätsstatistik von 1900—1912 stellte *Schade* fest, daß die Gipfel der Kurven für Mumps, Masern und Scharlach sich in etwa Monatsabstand der Hochflut der Erkältungskatarrhe anschließen und daß mit dem Rückgang dieser Katarrhe auch die genannten Infektionskrankheiten an Häufigkeit abnehmen. Den höchsten Stand erreichen nach den Untersuchungen *Schades* die Katarrhe der oberen Luftwege im Monat Januar und Februar, Parotitis epidemica und die anderen genannten Infektionskrankheiten im Februar bzw. März. Die intestinalen und anderen Infektionen zeigen eine durchaus abweichende Verteilung im Jahresverlauf.

Literaturverzeichnis.

Ausführliche Literaturverzeichnisse finden sich bei: [1]) *Citron*, Parotitis epidemica, in: Kraus-Brugsch, Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. — [2]) *Moro*, Parotitis epidemica, in: PfaundlerSchlossmann, Handbuch der Kinderheilkunde. — [3]) *Schottmüller*, Parotitis epidemica, in: Nothnagel, Spezielle Pathologie und Therapie. — Es wurden ferner benutzt: [4]) *Brüning-Schwalbe*, Pathologie des Kindesalters. — [5]) Gesundheitswesen des preußischen Staates. — [6]) Heilbrigdisskyrslur Reikjavik 1922. — [7]) *Jochmann*, Lehrbuch der Infektionskrankheiten. — [8]) *Kruse-Selter*, Gesundheitspflege des Kindes. — [9]) Münch. med. Wochenschr. 1890—1904: Freiwillige Statistik der Bayrischen Ärzte. — [10]) Med.-statist. Nachr. a. d. Kais. Gesundheitsamt. — [11]) Med.-statist. Nachr. d. Preuß. statist. Landesamts. — [12]) *Oesterlen*, Handbuch der medizinischen Statistik. Tübingen 1865. — [13]) *Ringberg*, Ugeskrift f. laeger, 5 R. **3**, 5. 1896. Nach einem Ref. i. Jahrb. f. Kinderheilk. **47**, 313. — [14]) *Rosenfeld*, Die Infektionskrankheiten in Wien nach Alter und Geschlecht. Zentralbl. f. allg. Gesundheitspflege **21**, 243. — [15]) *Schade*, Beiträge zur Umgrenzung und Klärung einer Lehre von der Erkältung. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **7**, 275. — [16]) *Selter*, Handbuch der deutschen Schulhygiene. — [17]) Statistisches Jahrbuch für den preußischen Staat. — [18]) Statistisches Jahrbuch der Schweiz. — [19]) Statistisches Jahrbuch der österreichisch-ungarischen Monarchie. — [20]) Statistik Årbok for Kongeriket Norge. — [21]) Statistik Aarbog for Kongeriged Danmark. — [22]) Veröff. d. Reichsgesundheitsamtes. — [23]) *Voss, H.*, Zur Epidemiologie der Parotitis epidemica. Inaug.-Diss. Kiel 1922. — [24]) *Wehner*, Enzyklopädisches Handbuch der deutschen Schulhygiene. — [25]) *Weyl*, Handbuch der Hygiene. Bd. VI, VII und VIII.

(Aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern. — Direktor: Prof. Dr. *G. Sobernheim.*)

Erfahrungen mit der biologischen Pockendiagnose (Paulscher Versuch).

Von
Dr. **Waldemar Loewenthal.**

Mit 1 Textabbildung.

Die hygienische Bedeutung der Frühdiagnose der Pocken, die dabei zu überwindenden Schwierigkeiten und die zur Anwendung vorgeschlagenen Methoden bedürfen hier keiner besonderen Erörterung. Im Vordergrund des Interesses steht zur Zeit die von *Paul* ausgearbeitete Methode, die Diagnosestellung auf Grund der makroskopisch erkennbaren Veränderungen der geimpften und in Sublimatalkohol fixierten Kaninchencornea. Dieser „Paulsche Versuch“ ist von *Paul* selbst, sowie von *Gins*, *Hoffmann* u. a. mit gutem Erfolg angewendet worden, und zwar bei Pockenepidemien, die nichts besonders Auffälliges boten. Die in der Schweiz seit 1921 zu beobachtenden umfangreichen Pockenepidemien aber weichen, abgesehen von Basel, vom bisher gewohnten Bild erheblich ab, so daß auch der erfahrene Kliniker vor diagnostischen Schwierigkeiten stand; es genüge der kurze Hinweis, daß es sich um Epidemien handelt, die in einer Bevölkerung mit ungenügendem oder fehlendem Impfschutz ohne Todesfälle verlaufen. Für solche Pockenepidemien mußte eine brauchbare Laboratoriumsmethode zur Diagnose besonders wertvoll sein, und für die Methode selbst stellte die Anwendung gewissermaßen eine Feuerprobe dar.

Als die Pocken auf den Kanton Bern übergriffen und auch hier in dieser milden, vom schulmäßigen Bild abweichenden Form verliefen, erhielt das hiesige Institut häufig Material zur diagnostischen Untersuchung. Bis zum 15. IV. 1924 wurde der Paulsche Versuch 363 mal ausgeführt; über die dabei gesammelten Erfahrungen soll im folgenden berichtet werden.

Das Untersuchungsmaterial wurde zumeist auf Objektträgern angetrocknet übersandt, doch erhielten wir es in einzelnen Fällen auch an Wattesonden (Diphtherie-Entnahmegefäße). Die Menge des Untersuchungsmaterials war häufig sehr gering, so daß die damit beschickte

Stelle auf dem Objektträger kaum zu erkennen war, andere Male war es fast auf den ganzen Objektträger in dünnster Schicht ausgebreitet; alles Dinge, die auf den Ausfall der Untersuchung von Einfluß sein können.

Zur Verimpfung wurde das angetrocknete Material mit einer möglichst geringen Menge (1—2 große Ösen) steriler 0,85 proz. NaCl-Lösung aufgeweicht; die cocainisierten Corneae eines Kaninchens wurden mit einer feinen Spritzenkanüle gitterförmig geritzt und das aufgeweichte Material mit einer Platinöse entnommen (der letzte Rest wurde direkt mit dem Objektträger auf die Cornea übertragen) und auf den Corneae eingerieben. Für jede Untersuchung wurden also stets beide Corneae eines Kaninchens benutzt.

Die geimpften Kaninchen wurden nach 36 und 48 Stunden zunächst lebend mit der Lupe besichtigt, gewöhnlich erst nach 48 Stunden getötet und die Bulbi vorschriftsmäßig in Sublimat-Alkohol eingelegt und untersucht. Allmählich lehrte die Erfahrung, daß an denjenigen Hornhäuten, die nach Fixierung die charakteristischen Veränderungen zeigten, diese ausnahmslos auch schon am lebenden Tier zu erkennen gewesen waren. Trotzdem aber ist es nötig, die Tiere zu töten und den fixierten Bulbus zu untersuchen, denn nicht selten glaubte ich nach dem Befund am lebenden Tier auf ein deutliches positives Ergebnis rechnen zu dürfen, und die fixierte Cornea zeigte nichts davon. Da ich nun aus dem Vergleich des Lebendbefundes nach 36 und 48 Stunden gesehen hatte, wie viel dieser Zeitunterschied für die Entwicklung der Veränderungen ausmacht, glaubte ich es verantworten zu dürfen, wenn das lebende Tier nach 48 Stunden noch keine verdächtigen Erscheinungen zeigte, noch länger zuzuwarten und statt schnell eine vielleicht zu Unrecht negative Diagnose abzugeben, mit 24 Stunden Zeitverlust möglicherweise noch zu einem positivem Befund zu gelangen. Gleich die ersten Versuche dieser Art bestätigten die Berechtigung dieses Vorgehens, indem das vorher unverdächtige Tier nach 60—72 Stunden im lebenden Zustande deutliche Epitheliose zeigte und der fixierte Bulbus dann den typischen Befund ergab. Nach den ersten 50 Untersuchungen wurden also die *Tiere grundsätzlich etwa 72 Stunden am Leben gelassen,* falls nicht ein anscheinend positiver Lebendbefund oder beginnende Ulceration eine frühere Tötung veranlaßten. Die Sicherheit der Diagnose wurde dadurch sehr erheblich verbessert, denn in der Zeit, da so gearbeitet wurde, ergab die Betrachtung des fixierten Bulbus 95 mal nach 2 Tagen und 26 mal erst nach 3 Tagen ein Bild, das die Pockendiagnose nach *Paul* gestattete. Daß *das Variolavirus so häufig mehr als 48 Stunden bedarf, um an der geimpften Kaninchencornea die von Paul beschriebenen makroskopischen Veränderungen hervorzurufen,* ist eine Erfahrung, die ich in der Literatur über andere Pockenepidemien bisher nicht gefunden habe.

Und noch eine zweite neue Erfahrung mußten wir bei der Berner Epidemie machen; sie betrifft die *Notwendigkeit der mikroskopischen Untersuchung* der geimpften Kaninchencornea. In der ersten Periode wurde ein großer Teil der makroskopisch positiven Corneae in Paraffin eingebettet und histologisch untersucht, um den Befund zu kontrollieren; einen Teil der Corneae benutzte auch Dr. *Schütz* für (noch nicht veröffentlichte) morphologische Studien über die Guarnierischen Körperchen. Es wurden in jedem der damals kontrollierten makroskopisch positiven Fälle Guarnierische Körperchen nachgewiesen. Offenbar war ich also mehr vom Glück begünstigt als *Gins*, der bei der Untersuchung von 37 makroskopisch positiven Corneae nur 12 mal sichere Guarnierische Körperchen finden konnte. Die Corneae, die makroskopisch unverdächtig erschienen, wurden damals nicht weiter untersucht, und makroskopisch zweifelhafte Fälle kamen zu jener Zeit nicht vor. Im Herbst 1922 aber erhielt ich immer seltener schöne Demonstrations-Corneae, und es traten unklare Bilder auf ohne sichere Erhabenheiten, so daß eine makroskopische Diagnose vielfach nicht möglich war.

Nun begann ich, diese zweifelhaften und späterhin auch die negativen Fälle histologisch zu untersuchen, was die Diagnose sehr komplizierte, denn *im Winter 1922/23 bildeten die makroskopisch diagnostizierbaren Fälle seltene Ausnahmen.* Die mikroskopische Untersuchung der Schnittpräparate ergab dann häufig eine ganz diffuse Epithelverdickung, die sich natürlich nicht in der charakteristischen Weise makroskopisch hatte kenntlich machen können, oder noch häufiger wurde auf den Schnitten eine über die Oberfläche hervorragende Epithelwucherung überhaupt nicht gefunden (womit nicht bewiesen ist, daß bei lückenlosen Serienschnitten nicht vielleicht eine kleine Epithelverdickung hätte entdeckt werden können), sondern höchstens eine an den Verletzungsstellen in die Tiefe dringende Epithelwucherung, wie sie schon *Jürgens* beschrieben hat und die für Variola nicht beweisend ist. Die *mikroskopische Diagnose* wurde also auf den *Nachweis der Guarnierischen Körperchen* gegründet; diese wurden meist in den diffusen Epithelverdickungen oder an den Verletzungsstellen gefunden. Man durfte sich aber nicht damit begnügen, mit schwacher Vergrößerung diese Stellen aufzusuchen und dann mit Immersion zu besichtigen, sondern ich mußte die ganze Epithelschicht vieler Schnitte mit Immersion untersuchen. Denn häufig genug waren nur in einigen der Schnitte an Stellen, die von der Impfverletzung nichts erkennen ließen, mehr oder weniger ausgedehnte Nester von Guarnierischen Körperchen zu finden. Diese Erfahrung ist mit denen von *Paul* und von *Gins* schwer vereinbar, die hervorheben, daß die Guarnierischen Körperchen nur in den Papeln liegen und nur dann nachgewiesen

werden können, wenn die nach Sublimatfixation makroskopisch erkennbaren Veränderungen vorhanden sind.

Mit der histologischen Untersuchung und der Diagnosestellung auf Grund der Guarnierischen Körperchen war ich in diesen Fällen also, abgesehen von der Impftechnik, zu dem alten Verfahren von *Jürgens* zurückgekehrt und hatte mich der Vorteile des Paulschen Versuches begeben. Denn *Paul* sagt ausdrücklich, daß sein Verfahren nach 36 Stunden eine sichere Differentialdiagnose ermöglicht ohne histologische Untersuchung, die er nur zur nachträglichen Sicherung empfiehlt. Immerhin aber hat der Erfolg die aufgewendete Mühe gelohnt, denn bei Tieren, die nach 2 Tagen getötet worden waren, habe ich 22 mal, bei solchen, die 3 Tage nach der Impfung gelebt hatten, 15 mal *nur mikroskopisch durch den Nachweis der Guarnierischen Körperchen* die Diagnose stellen können. Fand ich Epithelverdickung und keine Guarnierischen Körperchen, so habe ich die Pockendiagnose nicht gestellt und das Ergebnis als zweifelhaft bezeichnet. Vielleicht war das eine übergroße Vorsicht; die Institutssammlung besitzt ein Originalpräparat von *Paul* (Kaninchencornea 48 Stunden nach Variolaimpfung) mit prachtvoller Epitheliose, aber Guarnierische Körperchen sind in dem Präparat nicht auffindbar.

In der Anerkennung der Einschlüsse als Guarnierische Körperchen war ich, insbesondere späterhin, sehr vorsichtig und wendete die Unnasche Färbung (Hämatoxylin-Safranin-Tannin) in Pauls Modifikation an, nachdem ich vorher nach einem Eisenhämatoxylin-Präparat vielleicht eine Fehldiagnose gestellt hatte (vgl. unten).

Ich sah manchmal Zelleinschlüsse, die ich nach Form, Größe und Lagerung nicht mit Sicherheit als Guarnierische Körperchen anzusprechen wagte, so daß ich nach 2 Tagen 6 mal und nach 3 Tagen 5 mal die Diagnose „makroskopisch und mikroskopisch zweifelhaft" abgeben mußte. Schließlich ist noch eine Untersuchung zu nennen, die nach 60 Stunden, und 2, die nach 48 Stunden makroskopisch als positiv benachrichtigt wurden, und in denen die mikroskopische Untersuchung den Befund nicht bestätigte.

Die Gesamtzahl der Befunde läßt sich also folgendermaßen gruppieren:

	pos. nach 2 Tagen		pos. nach 3 Tagen		neg.	Gesamt
	makr.	nur mikr.	makr.	nur mikr.		
1. Periode	26	—	—	—	24	50
2. Periode	95	22	26	15	141	299
			verschiedene (vgl. Text)			14
					Gesamt	363

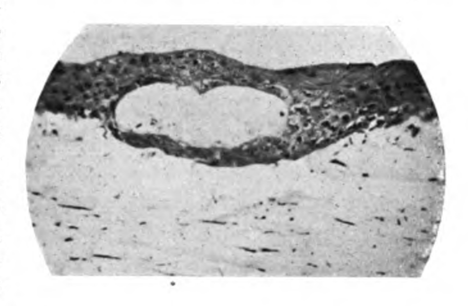
Es ist das ein höchst auffälliges Ergebnis. Daß man makroskopisch positive Corneae mikroskopisch kontrollieren solle, wird ja empfohlen

(*Paul, Gins*), aber daß in einer nicht zu vernachlässigenden Anzahl von Fällen *nur* die mikroskopische Untersuchung zur Diagnose führt, das ist eine Erfahrung, die meines Wissens bei Ausführung des Paulschen Versuches noch nicht mitgeteilt worden ist. Die nächstliegende Erklärung, mangelnde Übung und Erfahrung, trifft hier nicht zu, denn gerade in der ersten Zeit erhielt ich ganz typische makroskopische Befunde, und erst späterhin ergaben sich die diagnostischen Schwierigkeiten. Im Winter 1922/23 gehörten, wie schon erwähnt, die makroskopisch diagnostizierbaren Fälle zu den Seltenheiten, in der Folgezeit wurden die Verhältnisse wieder normaler. Ich dachte daher an Temperatureinflüsse, da es ja von der Vaccinegewinnung her bekannt ist, daß die Reifungszeit der Pusteln von der Außentemperatur abhängt; aber auch in einer besonders heißen Woche des Hochsommers 1923 hatte ich einen nur mikroskopisch positiven Befund. Der Erklärungsversuch schließlich, daß das Virus gegen das Ende der Epidemie schwächer würde, trifft ebenfalls nicht zu, denn im Winter 1922/23 war von einem Abflauen der Epidemie noch keine Rede und gerade damals äußerten Ärzte und Gesundheitsbehörden gesprächsweise, daß die Krankheitsfälle weniger leicht seien als bisher. Es ist also die Laboratoriumserfahrung als solche zu registrieren, und sie erhält erhöhtes Interesse im Zusammenhang mit der Tatsache, daß ja die gesamte Schweizer Pockenepidemie (mit Ausnahme der Basler Erkrankungen) von dem bisher gewohnten Bild abweicht. Daß es sich aber auch hier tatsächlich um echte Variola handelt, zeigt (abgesehen von der Schutzwirkung der Vaccination) der häufige positive Ausfall des Paulschen Versuches nach 48—72 Stunden und der Nachweis von Guarnierischen Körperchen.

Es sei auf die mikroskopischen Befunde selbst noch etwas näher eingegangen. In den makroskopisch typisch positiven Fällen entsprach das histologische Bild durchaus den von *Paul* gegebenen Beschreibungen und Abbildungen: eine mehr oder weniger umschriebene, über die Corneaoberfläche hervorragende Verdickung des Epithels, bedingt durch Vermehrung und Vergrößerung der Zellen; unregelmäßige Lagerung, Phagocytose verschiedenen Grades (Schachtelzellen) war ebenfalls zu beobachten. Das histologische Bild vermochte in nichts *Pauls* ursprüngliche Auffassung, daß die makroskopisch erkennbaren Veränderungen auf Herdnekrosen beruhen, zu stützen; *Paul* selbst hat ja auch späterhin diese Aufassung verlassen und benennt jetzt die Affektion Pockenepitheliose, unter Benutzung des von *Borrel* (1903) für eine Reihe von Erkrankungen eingeführten Sammelnamens „Epitheliose".

In einem Falle konnte makroskopisch keine Diagnose gestellt werden, die fixierte Cornea erschien als Ganzes weiß ohne erkennbare Erhabenheiten; mikroskopisch erwies sich das Epithel als diffus verdickt mit zahlreichen typischen Guarnierischen Körperchen, im Epithel lag eine typische Pockenpustel: ein Hohlraum, rings von Epithelzellen mit Guarnierischen Körperchen eingeschlossen, mit Andeutung von Fächerung, in der Höhlung einige Leukocyten (vgl. Abb.). Soweit mir bekannt ist, ist das Entstehen einer Pustel auf der Kaninchencornea beim *Paul*schen Versuch bisher nicht beschrieben worden.

Borrel (1903) hat in den Epithelzellen der vaccinierten Kaninchencornea stark strahlenförmige Einschlüsse beschrieben und abgebildet; in den Variola-Corneae habe ich solche Gebilde ebensowenig gesehen, wie die von *Gins* gefundenen „Strahlzellen“. Alle strahlenförmigen Figuren, die mir begegnet sind, mußte ich für mehr oder weniger verklumpte Mitosen ansehen; *Gins* selbst hebt für manche Stadien die Ähnlichkeit bei oberflächlicher Beobachtung hervor. Diese Deutung ist für *Borrels* Befunde weniger naheliegend, da in den Zellen außer dem strahlenförmigen Gebilde ein wohlerhaltener Zellkern zu erkennen ist, man müßte denn etwa mehrkernige Zellen annehmen. In meinen Präparaten fand ich nicht selten Riesenzellen und syncytienähnliche Bildungen (Fixierung mit Sublimat-Alkohol ist ja für Darstellung von Zellgrenzen nicht besonders geeignet). Nach *Gins* sollen Riesenzellen für Varicellen sprechen, was *Paul* bestreitet; ich besitze Präparate, in denen im selben Schnitt Riesenzellen und Guarnierische Körperchen zu finden sind. Man könnte einwenden, es hätte sich in diesen Fällen vielleicht um Mischinfektion von Variola und Varicellen gehandelt, doch habe ich bei den Untersuchungen von Dr. *Schütz* auch solche Befunde an der vaccinierten Kaninchencornea gesehen.



Das Hauptinteresse wendet sich naturgemäß der Frage zu, wie denn unter diesen, von den bisher bekannten abweichenden Umständen der Paulsche Versuch bzw. die biologische Pockendiagnose durch den Tierversuch sich *praktisch bewährt* hat. Es war nicht möglich, über alle Untersuchungen Auskunft zu beschaffen, immerhin aber liegen über 320 Versuche klinische Angaben vor; wir sind hierfür in erster Linie den Leitern und Assistenten der medizinischen Universitätsklinik in Bern und der städtischen Krankenanstalt Bern-Tiefenau, fernerhin einer großen Anzahl von Bezirksspitälern und praktizierenden Ärzten im Kanton Bern zu Dank verpflichtet. Wurde vom selben Patienten zu wiederholten Malen Material eingesendet, so wurde es mehrfach gezählt, gegebenen Falles unter verschiedenen Rubriken.

Bei den 320 Untersuchungen besteht zwischen Laboratoriumsbefund und Auffassung der behandelnden Ärzte folgendes Verhältnis:

Laboratoriumsdiagnose *positiv*		169 mal
klinisch als Pocken angesehen	159	
klinisch unentschieden	2	
Vaccinepusteln	2	
klinisch nicht Pocken	6	
	169	
Laboratoriumsdiagnose *zweifelhaft*		11 mal
klinisch als Pocken angesehen	5	
klinisch nicht Pocken	6	
	11	180

	Übertrag:	180
Laboratoriumsdiagnose *negativ*		140 mal
klinisch als Pocken angesehen	43	
klinisch unentschieden	8	
Kopflaus von einem Pockenkranken .	1	
klinisch nicht Pocken	88	
	140	320

Worauf sich die ärztliche Diagnose Pocken bzw. Nicht-Pocken gründete, ist mir in den meisten Fällen unbekannt, vielfach wird wohl, da die Diagnosen mir erst nach Ablauf der Krankheit mitgeteilt wurden, der Ausfall der Laboratoriumsuntersuchung mit entscheidend gewesen sein. Andererseits wird man für diejenigen Fälle, in denen die Ärzte eine mit dem Ergebnis des Paulschen Versuches nicht übereinstimmende Diagnose aufrecht erhielten, annehmen dürfen, daß sie ihre Auffassung mit starken Gründen vertreten konnten.

Klinische Diagnose und Laboratoriumsbefund stimmte in etwa 84% der Untersuchungen überein; das ist ein verhältnismäßig günstiges Ergebnis, denn *Gins* hatte unter etwa 1500 Untersuchungen nur 80% übereinstimmende Resultate. Freilich sind die Untersuchungsreihen nicht ganz vergleichbar. Bei mir handelte es sich bei 100 Untersuchungen (rund $^1/_3$) nicht um Pocken; in welchem Zahlenverhältnis Pocken und andere Krankheiten in *Gins*' Untersuchungsmaterial vertreten waren, ist nicht ersichtlich.

Wenn wir nun nur die ärztlich als Pocken angesehenen Fälle betrachten und die beiden klinisch unentschiedenen Krankheitsfälle mit positivem Tierversuch ebenfalls als Pocken rechnen, ergibt sich, daß die mit Pockenmaterial ausgeführte Corneaimpfung 161 mal positiv, 5 mal zweifelhaft und 43 mal negativ verlief. In 77% der Untersuchungen hat also der Tierversuch, zum Teil durch Zuwarten bis zu 3 Tagen und durch mikroskopische Untersuchung, zur Diagnose geführt, in 23% aber versagt.

An sich, als Unterlage für Arzt und Behörden zu sanitäts-polizeilichem Vorgehen, ist ein Versagen in 23% der Untersuchungen unerwünscht viel, aber im Vergleich zu anderen vorliegenden Ergebnissen sind meine noch günstig. Leider macht *Gins* Zahlenangaben nur über seine ersten 100 Untersuchungen; unter 51 mit der klinischen Diagnose Pocken eingesandten Untersuchungen war der Paulsche Versuch bei ihm positiv 37 mal = 72,5%, zweifelhaft 2 und negativ 12 mal. *v. Gerlóczy* und *Vas* haben 22 Kranke mit der klinischen Diagnose Pocken untersucht; in 17 Fällen war der Paulsche Versuch positiv (2 mal erst bei der 2. Untersuchung), in 5 Fällen negativ. Weitere zahlenmäßige Angaben sind mir nicht bekannt. *Hoffmann* sagt, der Paulsche Versuch sei in 90—95% positiv, doch ist nicht zu ersehen, auf ein wie großes Material er sich stützt.

Wenn ich bei der abnorm leicht verlaufenden Berner Epidemie weniger Versager erzielt habe, als die Untersucher in Deutschland und in Budapest, so beruht das auf dem längeren Zuwarten bis 72 Stunden und der mikroskopischen Untersuchung. Hätte ich mich auf die makroskopische Diagnose nach 48 Stunden beschränkt, dann hätte ich nicht 184 positive Befunde bekommen, sondern nur 121. Jedenfalls bestätigt die hohe Zahl der Versager eindringlich die schon bekannte Tatsache, daß der *negative Tierversuch* eine auf anderem Wege gestellte *Pockendiagnose nicht erschüttern* kann, wenn er auch in klinisch zweifelhaften Fällen gewiß dazu beitragen kann, den Pockenverdacht fallen zu lassen.

So war in einem Krankheitsfall mit variolaverdächtigem Exanthem, der in der hiesigen med. Klinik beobachtet wurde, der *Paul*sche Versuch 3 mal negativ, das Exanthem erwies sich dann als Syphilid.

Es ist auch vorgekommen, daß bei wiederholter Untersuchung die Befunde einander widersprachen; in 1 Fall ist dabei der negative Ausfall des Tierversuches offenbar zu Unrecht als Versager gezählt worden.

Die Kinder-Poliklinik der Universität sandte Pustelinhalt von einem Kind zur Untersuchung; *Paul*scher Versuch negativ, Diagnose laut späterer Mitteilung der Poliklinik Varicellen. Das Kind wird in ein Spital gebracht, in dem eine größere Anzahl von Pockenkranken gepflegt werden, erneute Materialzusendung unter der klinischen Diagnose Pocken, Tierversuch negativ. Nach weiteren 3 Wochen tritt bei dem Kind im Spital wieder ein pockenartiger Ausschlag auf, *Paul*scher Versuch positiv. Unter diesen Umständen ist es wahrscheinlich, daß die beiden ersten Untersuchungen zu Recht negativ verliefen und daß sich das Kind erst später mit Pocken infiziert hat.

Daß der Inhalt der einzelnen Variolabläschen eines Kranken nicht gleichmäßig infektiös ist, ist ja bekannt, und so empfiehlt auch *Paul* in seiner Anweisung für die Pockendiagnose, Inhalt aus mehreren Pusteln zu entnehmen. Schon bei unserem ersten positiven Befund machte sich dieser Umstand geltend. Im Juli 1921 wurde Inhalt von 2 Pusteln getrennt eingesandt, einige Tage später noch von 2 weiteren Pusteln, stammend von einem in der Heimat wiederholt geimpften Ausländer, der 1 Woche nach erfolgloser Revaccination in Bern mit einem Exanthem erkrankt war, das den einsendenden Arzt an Varicellen, generalisierte Vaccine oder Variola denken ließ. Im selben Hause war gleichzeitig eine Dame angeblich an Varicellen erkrankt, weitere Untersuchung wurde nicht vorgenommen. Die Stadt Bern galt damals noch als pockenfrei, und außerhalb Berns waren die Erkrankten während der Inkubationszeit nicht gewesen (ich verdanke die Angaben der Freundlichkeit des Herrn Prof. *Sahli* und des Herrn Dr. *Andres* in Bern). Die 4 Pusteln wurden getrennt verimpft, nur eine ergab auf der Kaninchen-Cornea einen makro- und mikroskopisch typischen

positiven Befund. Mit Rücksicht auf den Impfzustand, Inkubationszeit und Pockenfreiheit der Stadt war ich damals der Meinung, es handle sich nicht um Variola, und der positive Paulsche Versuch mit nur 1 von 4 untersuchten Bläschen beruhe darauf, daß das bei der Revaccination vor 1 Woche eingebrachte Vaccinevirus sich vermöge seines Dermotropismus in einem der Bläschen lokalisiert habe. Da aber ein Kliniker von der Erfahrung des Herrn Prof. *Sahli* die Erkrankung als Pocken ansprach, wurde mein Deutungsversuch hinfällig, und es hat sich ja später gezeigt, daß auch in Bern die Infektionsgelegenheit viel früher bestanden hatte, als angenommen worden war. Durch die Freundlichkeit des Herrn Dr. *Tobler* in Bern hatte ich später Gelegenheit, Inhalt von Varicellenbläschen eines Kindes 6 Tage nach erfolgreicher Impfung zu untersuchen: Vaccinevirus war darin durch Verimpfung auf die Kaninchencornea nicht nachweisbar.

Einige Male gelangten *Pockenborken* zur Untersuchung; die Beschaffenheit des Materials ist nicht immer notiert worden, so daß ich zahlenmäßige Angaben nicht machen kann. Der Untersuchungsbefund solcher Borken war immer negativ, auch in Fällen, die bei vorangegangener Untersuchung in früherem Krankheitsstadium positiven Befund ergeben hatten. Es steht das in Widerspruch mit normalen Pockenepidemien, denn daß Pockenschorf für gewöhnlich infektiös ist, zeigt schon der alte Brauch des „Pockenkaufens", und *Pauls* Empfehlung in seiner Anleitung für den Paulschen Versuch, auch Borken zu untersuchen, beruht sicherlich auf eigenen erfolgreichen Versuchen. Andererseits hat auch *Tièche* mit seiner Cutanmethode während der Epidemien in der Schweiz 1921/23 bei der Verwendung von Pockenborken unter 10 Fällen kein einziges Mal ein positives Ergebnis erzielt, so daß also wohl die geringe oder fehlende Infektiosität der Borken als weitere Eigentümlichkeit der Schweizer Epidemien bezeichnet werden darf.

Über den klinischen Zustand der Erkrankten zur Zeit der Materialentnahme bin ich in den meisten Fällen so wenig orientiert, daß es mir nicht möglich ist, die Beziehungen zum Ausfall des Tierversuches kritisch zu beleuchten und die Ergebnisse von *Tièches* Diagnosestellung durch die Cutanmethode mit denen der Corneaimpfung am Kaninchen zu vergleichen; ein Vergleich wird auch dadurch erschwert, daß *Tièche* die untersuchten Personen gezählt hat und ich die Untersuchungen. Ein Vorzug von *Tièches* Verfahren ist unzweifelhaft die erheblich größere Schnelligkeit und es macht außerdem den Eindruck, daß er nicht so viele Versager gehabt hat, wie ich, und *Fehldiagnosen*, d. h. also positive Befunde bei Erkrankungen, die sich nicht als Pocken erwiesen, scheinen ihm überhaupt nicht vorgekommen zu sein.

In dieser glücklichen Lage bin ich nun freilich nicht.

In 2 Fällen, der eine makroskopisch positiv, der andere makroskopisch zweifelhaft, aber mikroskopisch positiv, hielten die einsendenden Ärzte ihre Meinung aufrecht, daß es sich nicht um Pocken handle, eine Ansicht, die im zweiten Fall durch nachträgliche erfolgreiche Vaccination gestützt wurde. In beiden Fällen hatten die Ärzte Glassachen, in denen sie Vaccine bezogen hatten, zur Einsendung des Untersuchungsmaterials benutzt. Obgleich das Glas mit Alkohol abgerieben bzw. in Wasser gekocht worden war, ist doch offenbar das Vaccinevirus nicht völlig abgetötet worden und bei der Verimpfung auf die Kaninchencornea noch zur Geltung gekommen. Diese beiden Fälle können wohl also nicht als Fehldiagnosen aufgefaßt werden. Auch in einem dritten Fall möchte ich nicht ohne weiteres eine Fehldiagnose annehmen. Unter fingiertem Namen wurde zur Untersuchung Inhalt einer Aknepustel eingesandt von der Stirn eines gesunden Assistenzarztes, dem in einem Krankenhaus die stark belegte Pockenabteilung unterstellt war. Mikroskopisch wurden in der geimpften Kaninchencornea nach Färbung mit Eisenhämatoxylin einige spärliche Gebilde gefunden, die ich für G. K. ansprach, und ich teilte den Befund als positiv mit. Ich bin, wie gesagt, nicht überzeugt, daß das eine Fehldiagnose war, denn die Möglichkeit, daß ein in der Pockenabteilung tätiger Arzt auf seiner Stirnhaut Pockenvirus habe, das durch Verimpfung auf die Kaninchencornea nachgewiesen wurde, ist wohl nicht auszuschließen.

Schwerer liegt die Sache in 3 weiteren Fällen. Das eine Mal wurde die Diagnose makroskopisch als positiv gestellt mit Bläscheninhalt von einem Kind, dessen Krankheit als Varicellen angesehen und durch erfolgreiche Vaccination auch bestätigt wurde; die nachträgliche mikroskopische Untersuchung der einen noch vorhandenen Cornea ergab nichts Verdächtiges. Ein anderes Kind war in der Augenklinik mit verdächtigem Exanthem erkrankt, auf der geimpften und nach 48 Stunden fixierten Kaninchencornea wurden 2—3 sehr kleine, runde, weiße Erhabenheiten gesehen und daraufhin ohne mikroskopische Untersuchung die Erkrankung als Pocken angesprochen. Das Kind wurde auf die medizinische Klinik verlegt, es entstanden Zweifel an der Diagnose und eine 2. Untersuchung verlief negativ. Nach weiteren 11 Tagen trat von neuem ein Ausschlag auf, der in der medizinischen Klinik für Pocken gehalten wurde, und nun war auch der Paulsche Versuch makroskopisch deutlich positiv. Der erste positive Befund bei diesem Kind ist also wohl eine Fehldiagnose gewesen. Im letzten Fall schließlich handelte es sich um Pustelinhalt von einem $1^1/_2$jährigen Knaben. Wegen ausgedehnter Hornhautgeschwüre wurde das geimpfte Kaninchen schon nach 48 Stunden getötet, makroskopisch war keine Diagnose zu stellen, als mikroskopischer Befund ist im Protokollbuch eingetragen: „positiv; zahlreiche zweifelhafte, vereinzelte sichere Guarnierische Körperchen; keine Epithelverdickung". Der behandelnde Krankenhausarzt teilte später mit: „Der Verlauf war der von Varicellen: weiche, leicht abwischbare Bläschen, fieberfreier Verlauf. Patient wurde längere Zeit im Krankenhaus isoliert. Keine Ansteckungen von ihm bekannt." Vaccination ist anscheinend nicht ausgeführt worden, man wird aber vielleicht auch so die Krankheit als Varicellen gelten lassen dürfen.

Drei der positiven Befunde unter 320 Untersuchungen, über die klinische Angaben vorliegen, *waren also Fehldiagnosen.* Diese Zahl entspricht sehr genau den Erfahrungen von *Gins,* der unter 1500 Untersuchungen 1% positive Befunde bei Varicellen hatte.

Fasse ich zum Schluß *die Erfahrungen zusammen,* die zunächst nur für Epidemien gelten von dem Charakter, den die Pocken jetzt in der Schweiz hatten, und die auf schulmäßige Pockenepidemien wohl nicht ohne weiteres übertragen werden können, so ergibt sich:

1. Auch bei einer derartig milden Pockenepidemie werden durch Verimpfung von Bläscheninhalt auf die Kaninchencornea die für Pocken charakteristischen Veränderungen, Epithelwucherung und Guarnierische Körperchen erzeugt. Die Entwicklung der makroskopisch erkennbaren Veränderungen verläuft aber häufig langsamer, als bisher angegeben, so daß die Untersuchung vielfach erst nach 72 Stunden statt nach 36—48 Stunden ausgeführt werden kann.

2. Die makroskopische Untersuchung der Kaninchencornea muß in großem, innerhalb der Epidemie wechselndem Umfang durch mikroskopische Untersuchung ergänzt werden, und zwar von 2 Gesichtspunkten aus:

a) In vielen Fällen ist makroskopisch eine positive Diagnose nicht möglich, während die mikroskopische Untersuchung Guarnierische Körperchen nachweisen läßt, bei gleichzeitiger Anwesenheit mehr oder weniger atypischer Epithelverdickung oder auch ohne eine solche.

b) Nur ein stark ausgeprägter und typischer makroskopischer Befund gestattet eine Diagnose, alle anderen Fälle bedürfen der mikroskopischen Kontrolle zur Vermeidung von Fehldiagnosen; in der Anerkennung von Einschlüssen als Guarnierische Körperchen ist Vorsicht geboten. Nur mehrere sichere und charakteristische Körperchen gestatten eine Diagnose.

3. Die biologische Pockendiagnose entspricht auf diese Weise nur in einem Teil der Fälle dem Paulschen Versuch, in den übrigen Fällen ist daraus wieder die schon von *Jürgens* empfohlene Methode geworden.

4. Die Zahl der Versager ist hoch, 23%, anscheinend höher als bei der Cutanmethode von *Tièche,* so daß ein negativer Befund einen sonst begründeten Pockenverdacht nicht erschüttern kann.

5. Die Zahl der Fehldiagnosen betrug 1%; der Wert der Methode wird dadurch nicht allzusehr beeinträchtigt. Durch Benutzung aller Erfahrungen dürften die Fehldiagnosen wohl noch vermindert werden können.

6. Die positiven makro- und mikroskopischen Befunde (Nachweis von Guarnierischen Körperchen) zeigen, daß es sich auch bei den abnorm verlaufenden Schweizer Epidemien um echte Pocken handelt.

(Aus dem Hygienischen Institut der Landesuniversität Gießen. —
Direktor: Prof. Dr. *E. Gotschlich.*)

Über die Bedingungen der Widerstandsfähigkeit von Bakteriensporen gegen Erhitzung.
(Ein Beitrag zum Wesen der Hitzedesinfektionswirkung.)

Von
Dr. H. Kliewe.

Nachdem *M. Ficker* als erster einen Unterschied in der Widerstandsfähigkeit verschieden konzentrierter Emulsionen (Versuche mit Choleravibrionen) gegenüber der Hitzeeinwirkung festgestellt hatte, und zwar zugunsten der konzentrierteren Emulsionen, wurden in der Folgezeit zahlreiche Versuche gemacht, um die Ursache dieser Erscheinung zu ermitteln. Während *Ficker* glaubte, es handle sich hier um osmotische Einflüsse, bedingt durch mitübertragene Nährstoffe des Nährbodens oder den Bakterien selbst entstammende Nährstoffe, führte *Lange* (Versuche mit Staphylokokken und B. coli) die Resistenzunterschiede (die aber nur in besonders dichten Emulsionen auftreten) auf resistenzsteigernde Stoffe zurück, die von den Bakterien selbst abgegeben werden; auch könnten nach seiner Meinung abgetötete Bakterien, Filtrate aus frischen Kulturen, gewaschene, von anhaftenden Nährstoffen befreite Bakterien, resistenzerhöhend wirken.

Reichenbach, der sich eingehend mit dem Absterbevorgang der Bakterien befaßte, begründet die erhöhte Widerstandsfähigkeit damit, daß in einer konzentrierteren Emulsion (der absoluten Zahl nach) mehr resistente Keime vorhanden sind als in einer verdünnteren; das Flüssigkeitsvolumen sei dabei gleichgültig. Jedoch könnten auch Unregelmäßigkeiten im Absterbevorgang vorkommen, die durch biologische Faktoren, durch die Art der Bakterien und durch das Medium, in dem die Desinfektionswirkung vorgehe, veranlaßt seien.

In ähnlicher Weise begründet *Potthoff* seine Befunde, die er bei der Einwirkung ultravioletter Strahlen auf Bakterien und Bakteriensporen machte; außer der Zahl der Keime von hoher Resistenz spricht er anderen Momenten (Bildung von Schutzstoffen, Absorption der Strahlen durch die Schichtdicke) eine große Bedeutung zu.

Auch die Versuche *Göbels* aus dem hiesigen Institut stützen die Ansicht *Reichenbachs*. Jedoch findet *Göbel* dadurch, daß er die *Zahl* der

überlebenden Keime nach bestimmten Zeiten als Maß für die Widerstandsfähigkeit der Suspensionen heranzieht, daß die dichteren Suspensionen (Versuche mit B. pyocyaneus) *in ihrer Gesamtheit* wohl resistenter sind gegenüber Hitzeeinwirkung als verdünntere, daß sich aber ihre *einzelnen Keime* als weniger resistent erwiesen. *Göbel* führt dies auf den Einfluß der in der Kultur enthaltenen Stoffwechselprodukte zurück.

Ausgehend von den Versuchen *Göbels* konnte *Behrens* durch verschiedene Versuchsmethoden (Zentrifugieren, Verdünnen und Waschen der Bakterien) an B. coli und B. pyocyaneus nachweisen, daß neben der Zahl der Bakterien insbesondere auch noch andere, biologische Faktoren eine maßgebende Rolle bei der Resistenzbeeinflussung spielen.

Wenn nach diesen Versuchen den biologischen Faktoren eine so große Bedeutung zuzusprechen ist, dann dürfen Bakterien*sporen*, die gegenüber chemischen Einwirkungen weit weniger empfindlich sind als die vegetativen Keime, auch in ihren quantitativen Differenzen der Widerstandsfähigkeit gegenüber der Hitze in Abhängigkeit von der Dichte des Mediums durch die obengenannten biologischen Faktoren weniger beeinflußt werden. Dies durch eine größere Anzahl von Versuchen (Wasch-, Zentrifugier- und Verdünnungsversuche) zu prüfen, ist der Zweck der folgenden Arbeit. Wir erwarten also im Gegensatz zu *Behrens*, der, wie oben erwähnt, mit vegetativen Keimen arbeitet, daß, unter Anwendung der gleichen Versuchsmethoden, die Differenzen zwischen den unbehandelten und den von Begleitstoffen befreiten Sporenemulsionen nur gering sind.

Als Testobjekt dienten Heubacillensporen. Die Versuchsanordnung war folgende: Heubacillenkulturen auf Schrägagar, die dauernd bei 37° C gehalten wurden, wenigstens 5 und nicht mehr als 15 Tage alt waren, wurden mit 5 bzw. 10 ccm 0,85proz. Kochsalzlösung abgeschwemmt, $^1/_4$ Stunde geschüttelt und durch Glaswolle filtriert. Dann wurde die Emulsion, um die eventuell vorhandenen vegetativen Keime zu vernichten, $^1/_2$ Stunde auf 56° C im Wasserbade erhitzt. Auf diese Weise erhielt man eine homogene, milchig getrübte, von lebenden vegetativen Keimen befreite Sporenemulsion. Um für alle Versuchsreihen ein einheitlich widerstandsfähiges Material zu haben, wurde bei Anlegung neuer Kulturen immer von demselben Heubacillenstamm ausgegangen. Als Aufnahmeröhrchen für die Emulsion wurden nur solche aus Jenenser Glas genommen. Alle Versuche wurden doppelt angesetzt. Zur Nachkultur diente 3proz. Agarnährboden. Zur Aussaat kamen 0,5 bzw. 1 ccm Emulsion. Die in den Tabellen angegebenen Zahlen wurden sämtlich auf 1 ccm umgerechnet und stets der Mittelwert von 2 Parallelversuchen angegeben. Die Zählung der Kolonien erfolgte nach 24 stündiger Bebrütung bei 37° C. Nach längerem Brutschrankaufenthalt wurden zwar z. T. höhere Zahlen gefunden, aber das Zählen wurde durch die

Auskeimung und Ausläuferbildung der einzelnen Kolonien sehr erschwert, ja unmöglich gemacht. Wenn sich schätzungsweise weniger als 1000 Kolonien auf der Platte fanden, wurde mittels des *Wolffhügel*schen Zählapparates makroskopisch, sonst nach der *M. Neisser*schen Methode bei schwacher Vergrößerung gezählt. In Vorversuchen wurden jedesmal die Zeiten bestimmt, wie lange am zweckmäßigsten die Sporenemulsion der Hitzeeinwirkung von 60 bis 100 °C ausgesetzt werden sollte.

I. Zentrifugierversuch.

In diesem Versuche sollte gezeigt werden, ob 1. die Zahl der in einer Emulsion vorhandenen Sporen allein ausschlaggebend ist für ihre Widerstandsfähigkeit und 2. inwieweit die biologischen Faktoren der Kulturmasse hierbei wirksam sind.

10 Zentrifugenröhrchen von gleicher Größe und Wanddicke wurden mit je 3 ccm konzentrierter Sporenemulsion beschickt; 5 dieser Röhrchen wurden $^1/_4$ Stunde lang bei 2500 Touren

Tabelle I. Sporen aus 10 Tage alter Heubacillenkultur mit 5 ccm 0,85 proz. Kochsalzlösung abgeschwemmt, bei **60°** 5, 10, 20, 31, 55 Std. erhitzt. Vor der Aussaat Emulsion im Verhältnis von 1 : 100 verdünnt.

Erhitzungsdauer:	5 Std.		10 Std.		20 Std.		31 Std.		55 Std.		
Nicht zentrifugiert . .	117 000 121 000	119 000	121 000 105 000	113 500	79 000 81 000	80 000	26 000 28 000	27 000	18 000 18 000	18 000	Gesamtergebnis in der zentrifugierten Probe: Im Durchschnitt 3% Keime mehr überlebend.
60°											
Zentrifugiert	129 000 113 000	121 000	132 000 103 000	118 000	86 000 78 000	82 000	30 000 34 000	32 000	24 000 18 000	21 000	

Tabelle II. Sporen aus 9 Tage alter Heubacillenkultur mit 5 ccm 0,85 proz. Kochsalzlösung abgeschwemmt, bei **70°** 3, 6, 9, 12 Std. erhitzt. Emulsion nicht verdünnt.

Erhitzungsdauer:	3 Std.		6 Std.		9 Std.		12 Std.		
Nicht zentrifugiert	328 000 328 000	328 000	156 000 158 000	157 000	117 000 118 000	118 000	36 000 44 000	40 000	Ergebnis: 12% Keime mehr überlebend in der zentrifugierten Probe.
70°									
Zentrifugiert	388 000 388 000	388 000	154 000 178 000	165 000	130 000 108 000	119 000	45 000 73 000	59 000	

Tabelle III. Sporen aus 5 Tage alter Heubacillenkultur mit 5 ccm 0,85 proz. Kochsalzlösung abgeschwemmt, bei **80°** 2, 5, 10, 30 Min., 1, 2, 3 Std. erhitzt. Emulsion unverdünnt.

Erhitzungsdauer:	2 Min.	5 Min.	10 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	
Nicht zentrifugiert . . .	447 000 / 423 000 } 435 000	308 000 / 328 000 } 320 000	174 000 / 202 000 } 188 000	109 000 / 139 000 } 124 000	85 000 / 76 000 } 80 000	14 000 / 16 000 } 15 000	1328 / 1192 } 1260	Ergebnis: 14% Keime mehr in der zentrifugierten Probe.
80°								
Zentrifugiert	498 000 / 514 000 } 506 000	348 000 / 319 000 } 332 000	206 000 / 208 000 } 207 000	139 000 / 143 000 } 141 000	122 000 / 108 000 } 115 000	22 000 / 32 000 } 27 000	2400 / 2400 } 2400	

Tabelle IV. Sporen aus 7 Tage alter Heubacillenkultur mit 10 ccm 0,85 proz. Kochsalzlösung abgeschwemmt, bei **90°** 1, 2, 5, 10, 15, 30 Min. erhitzt. Emulsion unverdünnt.

Erhitzungsdauer:	1 Min.	2 Min.	5 Min.	10 Min.	15 Min.	30 Min.	
Nicht zentrifugiert . .	354 000 / 358 000 } 356 000	29 000 / 35 000 } 32 000	1250 / 1050 } 1150	112 / 112 } 112	16 / 25 } 20	θ	Ergebnis: 2% Keime mehr in der zentrifugierten Probe.
90°							
Zentrifugiert	368 000 / 356 000 } 362 000	32 000 / 30 000 } 31 000	1620 / 1280 } 1400	107 / 113 } 110	14 / 6 } 10	θ	

Tabelle V. Sporen aus 11 Tage alter Heubacillenkultur mit 10 ccm 0,85 proz. Kochsalzlösung abgeschwemmt, bei **100°** 30 Sek., 1, 2, 3, 5 Min. erhitzt. Emulsion unverdünnt.

Erhitzungsdauer:	30 Sek.	1 Min.	2 Min.	3 Min.	5 Min.	
Nicht zentrifugiert . . .	509 000 / 509 000 } 509 000	146 000 / 152 000 } 149 000	14 000 / 18 000 } 16 000	264 / 316 } 290	θ	Ergebnis: 13% Keime mehr in der zentrifugierten Probe.
100°						
Zentrifugiert	616 000 / 580 000 } 598 000	154 000 / 158 000 } 156 000	22 000 / 24 000 } 23 000	492 / 556 } 524	0	

zentrifugiert, dann sämtliche Proben je auf 60 bzw. 70, 80, 90, 100° im Wasserbade erhitzt. Nach bestimmter Hitzeeinwirkungsdauer wurden je 2 Röhrchen (1 zentrifugiertes und 1 nichtzentrifugiertes) gründlich durchgeschüttelt und zur Aufgußplatte verarbeitet.

Die Zahlen zeigen, daß die zentrifugierte Emulsion im Durchschnitt 9% mehr entwicklungsfähige Sporen enthält als die nichtzentrifugierte. Eine gewisse Schutzwirkung ist also auch hier unverkennbar, steht aber in keinem Verhältnis zu den von *Behrens* beobachteten Unterschieden. Bei vegetativen Keimen, wo die zentrifugierte Emulsion ein Vielfaches, im Mittel 12782%, der nichtzentrifugierten enthielt. Daß überhaupt auch bei Sporen eine solche chemische Schutzwirkung zustandekommt, erklärt sich aus dem Verhalten der Sporenmembran, die, obzwar gegenüber chemischen Einflüssen sehr widerstandsfähig, dennoch auf die Dauer durchlässig sein muß, wie ja schon aus dem Auskeimen der Sporen in geeigneten Nährlösungen hervorgeht. Damit steht der überraschende Befund in Zusammenhang, daß schon bei so geringen Hitzegraden wie 60° nach 5—55 stündiger Einwirkung auch Sporen abgetötet werden.

II. Waschversuch.

Der Versuch wurde in der Weise angestellt, daß von 10 mit gleicher Menge Sporenemulsion (3 ccm) beschickten Zentrifugenröhrchen 5 je 3 × 15 Minuten bei 2500 Touren zentrifugiert wurden; nach jedem Zentrifugieren wurde die über der abgeschleuderten Sporenmenge stehende Flüssigkeitssäule durch frische Kochsalzlösung ersetzt. Diese Prozedur wurde, wie erwähnt, 3 mal wiederholt. Nach dem Zentrifugieren wurde das Zentrifugat durch Aufwirbeln gleichmäßig verteilt und dann sämtliche Proben bei 60, bzw. 70, 80 oder 90° C erhitzt.

Aus den Tabellen ist ersichtlich, daß auch hier fast sämtliche Sporenemulsionen eine nur geringe Differenz zugunsten der gewaschenen zeigen, im Durchschnitt ungefähr nur 8%, ein Wert, der allerdings gesichert erscheint und, wie die Berechnung der Mittelwerte lehrt, außerhalb der Fehlergrenzen fällt. Die Differenz würde wahrscheinlich etwas größer sein, wenn es gelänge, die über dem Sporenzentrifugat stehende und beim Waschen durch frische Kochsalzlösung ersetzte Flüssigkeitsmenge vollkommen sporenfrei zu erhalten. Man vergleiche damit die enormen Differenzen, die bei analoger Versuchsanordnung bei vegetativen Formen auftraten, in Tabelle X und XI, wo der Unterschied im Durchschnitt 370% zugunsten der gewaschenen, ausgehend von der Zahl der ungewaschenen Emulsion ist, was wenigstens der Größenordnung nach mit den Waschversuchen von *Behrens* übereinstimmend ist.

Tabelle VI. Sporen aus 5 Tage alter Heubacillenkultur werden mit 0,85 proz. Kochsalzlösung abgeschwemmt, bei **60°** 5, 10, 20, 30, 50 Std. erhitzt. Emulsion unverändert ausgesät. In der Originalemulsion in 1 ccm 720 000 Keime.

Erhitzungsdauer:	5 Std.	10 Std.	20 Std.	30 Std.	50 Std.	
Nicht gewaschen . . .	379 000 344 000 } 361 000	230 000 218 000 } 224 000	222 000 226 000 } 224 000	117 000 139 000 } 128 000	90 000 92 000 } 91 000	Ergebnis: 13% Keime mehr in der gewaschenen Probe.
70°						
Gewaschen	374 000 392 000 } 383 000	290 000 270 000 } 280 000	257 000 226 000 } 242 000	172 000 150 000 } 161 000	129 000 113 000 } 121 000	

Tabelle VII. Sporen aus 6 Tage alter Haubacillenkultur. Emulsion wie in Tabelle VI, erhitzt bei **70°** 3, 6, 9, 10 Std. In der Originalemulsion in 1 ccm 640 000 Keime.

Erhitzungsdauer:	3 Std.	6 Std.	9 Std.	10 Std.	
Nicht gewaschen . . .	436 000 424 000 } 430 000	176 000 142 000 } 159 000	129 000 131 000 } 130 000	84 000 88 000 } 86 000	Ergebnis: 7% Keime mehr in der gewaschenen Emulsion.
80°					
Gewaschen	326 000 300 000 } 313 000	238 000 288 000 } 263 000	136 000 168 000 } 152 000	136 000 140 000 } 138 000	

Tabelle VIII. Sporen aus 10 Tage alter Heubacillenkultur. Emulsion wie in Tabelle VI, erhitzt bei **80°** 30 Min., 1, 2, 3 Std. In der Originalemulsion in 1 ccm 780 000 Keime.

Erhitzungsdauer:	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	
Nicht gewaschen	52 000 50 000 } 51 000	3800 4200 } 4000	28 12 } 20	8 8 } 8	Ergebnis: 10% Keime mehr in der gewaschenen Emulsion.
80°					
Gewaschen	56 000 60 000 } 58 000	3400 3000 } 3200	16 14 } 30	4 0 } 4	

Tabelle IX. Sporen aus 7 Tage alter Heubacillenkultur. Emulsion wie in Tabelle VI, erhitzt bei **90°** 1, 2, 5, 10, 15 Min. In der Originalemulsion in 1 ccm 720 000 Keime.

Erhitzungsdauer:	1 Min.	2 Min.	5 Min.	10 Min.	15 Min.	
Nicht gewaschen . . . (90°)	310 000 332 000 } 321 000	136 000 162 000 } 149 000	3600 2800 } 3200	660 820 } 740	720 560 } 640	Ergebnis: 1% Keime mehr in der gewaschenen Emulsion.
Gewaschen . . . . (90°)	323 000 312 000 } 317 000	152 000 162 000 } 157 000	3000 3600 } 3300	800 1400 } 1100	840 780 } 810	

Tabelle X. 24 stündige B.-Coli-Kultur. Emulsion wie in Tabelle VI, erhitzt bei **55°** 5, 10, 20 Min. Nach dem Erhitzen in Verdünnung 1 : 100 ausgesät; in der Tabelle sind die absoluten Zahlen, d. h. mit 100 multipliziert und auf 1 ccm bezogen, angegeben.

Erhitzungsdauer:	5 Min.	10 Min.	20 Min.	Orig.-Emulsion unerhitzt	
Nicht gewaschen . . (55°)	36 800 000 28 800 000 } 32 800 000	7 200 000 6 400 000 } 6 800 000	3 900 7 000 } 5 400	1,2 Milliard.	Ergebn.: 420% Keime mehr in der gewaschenen Emulsion.
Gewaschen . . . . . (55°)	117 000 000 118 200 000 } 117 600 000	15 400 000 21 600 000 } 18 500 000	4 500 000 4 400 000 } 4 450 000		
	260%	170%	835%		

Tabelle XI. 24 stündige Staphylokokkenkultur, Emulsion und Versuchsanordnung wie in Tabelle X.

Erhitzungsdauer:	5 Min.	10 Min.	20 Min.	Orig.-Emulsion unerhitzt	
Nicht gewaschen . . (55°)	93 900 000 94 800 000 } 94 350 000	21 800 000 21 600 000 } 21 700 000	800 000 900 000 } 850 000	1,7 Milliard.	Ergebn.: 320% Keime mehr in der gewaschenen Emulsion.
Gewaschen . . . . . (55°)	163 000 000 175 000 000 } 169 300 000	20 400 000 23 000 000 } 21 700 000	6 000 000 5 600 000 } 5 800 000		
	80%	0%	600%		

III. Verdünnungsversuche.

In den Versuchen sollte gezeigt werden, wie sich die die Resistenz der sporenbeeinflussenden Begleitstoffe der Kultur in verschiedenen Verdünnungen der Suspensionen verhalten.

Aus diesen Tabellen ergibt sich zunächst, daß auch in den Kontollversuchen mit unerhitzten Emulsionen sehr große Differenzen in den gefundenen Zahlen der Bakterien, umgerechnet auf die Einheit derselben Konzentration, bestehen; z. B. zeigt in Tabelle XII die unerhitzte Emulsion in der Verdünnung 1 : 1000 die Zahl von 11 000 Keimen, was 11 Millionen in der unverdünnten Emulsion entspräche, während tatsächlich nur 640 000 Keime in letzterer gefunden wurden. Auf je 1000 Keime, die in der Verdünnung 1 : 1000 gezählt wurden, gelangten also in der 1000 mal konzentrierten Emulsion nur 60 Keime zur Entwicklung, offenbar infolge der vitalen Konkurrenz der auf der Platte sehr dicht gesäten Keime.

Tabelle XII.

Sporen aus 10 Tage alter Heubacillenkultur mit 5 ccm 0,85 proz. Kochsalzlösung abgeschwemmt. Emulsion erhitzt bei 70° 3, 6, 9 Std. in Verdünnungen 1 : 10, 1 : 100, 1 : 1000. Sämtliche Emulsionen nach dem Erhitzen in Verdünnung 1 : 1000 ausgesät.

70°	Emulsion nicht erhitzt		3 Std.		6 Std.		9 Std. erhitzt	
Originalemulsion . .	696 000 586 000	641 000	1 400 1 100	1 200	1 170 1 080	1 125	540 460	500
Verdünnung 1 : 10	162 000 128 000	145 000	1 270 990	1 130	660 600	630	450 360	405
„ 1 : 100	59 700 42 500	51 100	720 1 020	920	720 660	690	360 390	375
„ 1 : 1000	10 000 12 000	11 000	1 140 1 380	1 260	227 217	222	260 220	240

Tabelle XIII.

Sporen von 7 Tage alter Kultur mit 10 ccm 0,85 proz. Kochsalzlösung abgeschwemmt. Emulsion erhitzt bei 80° 1, 2, 3 Std. in Verdünnungen 1 : 10, 1 : 100, 1 : 1000. Aussaat in Verdünnung 1 : 1000.

80°	Emulsion nicht erhitzt		1 Std.		2 Std.		3 Std. erhitzt	
Originalemulsion . .	348 000 336 000	342 000	30 22	26	9 7	8	16 13	14,5
Verdünnung 1 : 10	198 000 194 000	196 000	40 30	35	8 7	7,5	3 11	7
„ 1 : 100	72 800 72 000	72 400	39 41	40	6 7	6,5	22 11	16,5
„ 1 : 1000	9 000 8 000	8 500	8 9	8,5	1 2	1,5	0	

Tabelle XIV.

Sporen von 6 Tage alter Kultur mit 5 ccm 0,85proz. Kochsalzlösung abgeschwemmt. Emulsion bei **90°** 2, 7, 13 Min. erhitzt in Verdünnungen 1 : 10, 1 : 100, 1 : 1000. Aussaat in Verdünnung 1 : 1000.

90°	Emulsion nicht erhitzt		2 Min.		7 Min.		13 Min. erhitzt	
Originalemulsion .	830 000 930 000	880 000	24 300 26 300	25 300	13 500 16 200	14 800	862 764	813
Verdünnung 1 : 10	228 000 218 000	224 000	5 400 6 800	6 100	188 200	196	131 119	125
„ 1 : 100	89 000 92 000	91 000	4 800 4 200	4 500	26 34	30	12 8	10
„ 1 : 1000	3 200 4 000	3 600	21 27	24	9 7	8		0

Tabelle XV.

Sporen von 7 Tage alter Kultur mit 5 ccm 0,85proz. Kochsalzlösung abgeschwemmt. Emulsion bei **100°** 1, 2, 3 Min. erhitzt in Verdünnungen 1 : 10, 1 : 100, 1 : 1000. Aussaat in Verdünnung 1 : 1000.

100°	Emulsion nicht erhitzt		1 Min.		2 Min.		3 Min. erhitzt	
Originalemulsion .	552 000 508 000	530 000	20 000 18 000	19 000	6 000 6 000	6 000	4 500 4 500	4 500
Verdünnung 1 : 10	128 000 138 000	133 000	16 000 20 000	18 000	6 000 4 500	5 200	420 330	375
„ 1 : 100	25 000 31 000	28 000	4 000 4 500	4 250	240 180	210	84 88	86
„ 1 : 1000	14 000 16 000	15 000	6 700 4 500	5 600	180 240	210	108 88	98

Um die verschiedenen Verdünnungen miteinander vergleichbar zu gestalten, müssen wir die Tabellen XII—XV so umformen, daß aus ihnen erhellt, wieviel Keime jeweils von der Gesamtzahl der Sporen errechnet aus der Verdünnung 1 : 1000 in den konzentrierten Emulsionen zur Entwicklung gelangen. Dies ist in nachstehender Tabelle XVI geschehen.

Tabelle XVI.

Von der Gesamtzahl der Sporen, errechnet aus der Verdünnung aus 1 : 1000, keimten in den konzentrierteren Emulsionen aus auf je 1000 Keime des Ausgangsmaterials.

	In der nicht erhitzten Kontrolle	Nach Erhitzung			
		3 Std.	6 Std.	9 Std.	
Emulsion unverdünnt	60	1	5	2	Tab. XII 70°
Emuls. verdünnt 1 : 10	120	10	16	14	
„ „ 1 : 100	435	110	182	120	

Tabelle XVI (Fortsetzung).

	In der nicht erhitzten Kontrolle	Nach Erhitzung 1 Std.	2 Std.	8 Std.	
Emulsion unverdünnt	40	3	5	14	Tab. XIII 80°
Emuls. verdünnt 1 : 10	48	6	12	9	
„ „ 1 : 100	175	77	111	200	

	In der nicht erhitzten Kontrolle	Nach Erhitzung 2 Min.	7 Min.	13 Min.	
Emulsion unverdünnt	250	1041	2000	—	Tab. XIV 90°
Emuls. verdünnt 1 : 10	100	555	5000	833	
„ „ 1 : 100	357	666	7690	666	

	In der nicht erhitzten Kontrolle	Nach Erhitzung 1 Min.	2 Min.	3 Min	
Emulsion unverdünnt	36	3,4	30	40	Tab. XV 100°
Emuls. verdünnt 1 : 10	189	45	300	500	
„ „ 1 : 100	400	105	100	1000	

Aus der Tabelle ergibt sich mit alleiniger Ausnahme der Ziffern bezüglich Erhitzung 1 Minute auf 100° übereinstimmend folgendes: Bei den kurzdauernden Erhitzungen von 2—7 Minuten ist das Verhältnis der Keimzahl zwischen den konzentrierten und verdünnten Emulsionen von derselben Größenordnung wie bei den unerhitzten Emulsionen, z. B. war bei 7 Minuten langer Erhitzung auf 90° das Verhältnis der unverdünnten Emulsion zu der 1 : 100 verdünnten ungefähr 1 : 4, das der nicht erhitzten Kontrollen 1 : $1^1/_2$, während bei den langdauernden Erhitzungen von 1—9 Stunden auf niedrigere Temperaturgrade, dieses Verhältnis in den erhitzten Emulsionen sehr viel ungünstiger für die konzentriertere Emulsion im Vergleich zu den verdünnteren steht (bei 6stündiger Erhitzung auf 70° verhielten sich z. B. die konzentriertere und 1 : 100 verdünnte Emulsion wie 1 : 36, die nicht erhitzten Kontrollen dazu wie 1 : 7), d. h. bei langdauernden Erhitzungen tritt die Wirkung wie bei chemischen Prozessen ein, während bei kurzdauernder Erhitzung die reine Wärmewirkung herrschend ist. Sporen sind also bei niedrigen Erhitzungsgraden abzutöten, wenn die Erhitzung genügend lange dauert; damit steht in Übereinstimmung (vgl. oben Tabelle VI), daß auch schon bei so geringer Erhitzung wie bei 60° Sporen abgetötet werden, wenn die Erhitzung lange genug dauert (bis 50 Stunden).

Zusammenfassung.

Die Widerstandsfähigkeit einer Sporenemulsion (Heubacillensporen) wird, wenn auch in weit geringerem Maße wie bei den vegetativen Keimen

durch Begleitstoffe der Kultur beeinflußt. Diese Tatsache wurde durch drei mechanische Mittel nachgewiesen: Durch Absetzen der Sporen von den Begleitstoffen (Zentrifugierversuch), durch Entfernen (Waschen) und durch Verdünnen derselben (Verdünnungsversuch).

Die Wirkung der Erhitzung erweist sich je nach der verschiedenen Dauer als ein verschiedener Vorgang; es wirken zwei Momente zusammen, vorwiegend thermische bei kurzdauernder und hochgradiger Erhitzung, vorwiegend biologische Faktoren bei langdauernder Erhitzung und niedrigeren Erhitzungsgraden.

Diese Befunde haben insofern praktische Bedeutung, als Sporen in schonende Form durch lange Erhitzung abgetötet werden, wovon bereits in der Praxis Gebrauch gemacht wird in der Anwendung der Pickelflüssigkeit, bei der Desinfektion milzbrandiger Häute.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Ficker*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **29**, 1. 1898. — [2]) *Lange, Br.*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **96**, 1. 1922. — [3]) *Reichenbach*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **89**, 15. 1922. — [4]) *Potthoff*, Desinfektion 1921, H. 1. — [5]) *Göbel*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **100**, 380. 1923. — [6]) *Behrens*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **100**, 387. 1923. — [7]) *Neisser, M.*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **20**, 119. 1895.

(Aus der Wiener psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik.)

Unübertragbarkeit alter Impfmalariastämme durch Anophelen.

Von

Dr. **Gemma Barzilai-Vivaldi** und Dr. **Otto Kauders**.

Die von *Wagner-Jauregg*[1]) im Jahre 1917 begründete und in den folgenden Jahren ausgebaute Malariatherapie der progressiven Paralyse und anderer metaluetischer Erkrankungen des Zentralnervensystems ist in der relativ kurzen Zeit ihres Bestandes zu dem von allen bisher bekannten und versuchten Behandlungsmethoden der progressiven Paralyse weitaus wirksamsten therapeutischen Verfahren geworden — die Malariatherapie ist derzeit als die Therapie der Wahl der progressiven Paralyse zu bezeichnen. Die therapeutische Wirksamkeit der Malariatherapie auf initiale und vorgeschrittene Fälle progressiver Paralyse geht aus der hohen Anzahl der mit der Malariatherapie erzielten Vollremissionen der Paralyse (durchschnittlich $^1/_3$ der Behandlungsfälle, von manchen Beobachtern werden auch bis zu 50% Vollremissionen angegeben) hervor. Ihre theoretische Bedeutsamkeit für die Erkenntnis des Problems der metaluetischen Erkrankungen des Zentralnervensystems in seinen verschiedenen Teilbeziehungen — z. B. in serologischer, in pathologisch-anatomischer Hinsicht — ist unbestritten*). So hat sich die Malariatherapie im Laufe der Jahre nicht nur in Österreich und an verschiedenen Kliniken Deutschlands als Therapie der progressiven Paralyse durchgesetzt, sondern sie steht heute auch in vielen außerdeutschen Staaten — in der Tschechoslowakei, Dänemark, England, Holland

*) Über die therapeutischen Erfolge und die Theorie der Malariatherapie existiert derzeit schon eine umfangreiche Literatur. Es seien u. a. genannt vor allem: *Wagner-Jauregg*, Psych.-neurol. Wochenschr. 1918, Nr. 21/22 und 39/40; Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 15. *Gerstmann*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **60**, **74** und **81**. *Dattner*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 5. Ferner die Arbeiten der Hamburger Schule: *Nonne*, Syphilis und Nervensystem. Berlin 1923. *Weygandt*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 8. *Kirschbaum*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **75** und **84**. Zusammenfassend über die Klinik der Malariatherapie: *Dattner* und *Kauders*, Jahrb. f. Psychiatrie u. Neurol. **43**. 1924. Von neueren Arbeiten, die sich mit den serologischen und pathologisch-anatomischen Fragen der Malariatherapie beschäftigen, seien genannt: *Horn*, Jahrb. f. Psychiatrie u. Neurol. **43**. 1924. *Sträußler* und *Koskinas*, Wien. med. Wochenschr. 1923, Nr. 15.

Italien, Jugoslavien, Polen, Rumänien, Ungarn — an einer Reihe von Kliniken und Spitälern in mehr oder minder ausgedehnter Verwendung. Von außereuropäischen Staaten, in denen die Malariatherapie der progressiven Paralyse versucht wurde, seien Argentinien und Peru sowie die Vereinigten Staaten von Nordamerika (an einzelnen Punkten) genannt. In Hinblick auf das beinahe paneuropäisch zu nennende, wenn auch naturgemäß numerisch vom epidemiologischen Standpunkte kaum in Betracht kommende Anwendungsgebiet der Impfmalaria (es ist hier und im folgenden, wenn von Impfmalaria die Rede ist, immer nur Malaria tertiana gemeint), insbesondere aber in Hinblick auf die Anwendung der Impfmalaria in Ländern, in denen Malaria endemisch ist, so z. B. Italien und gewisse Teile Polens, muß die prinzipiell und praktisch gleich wichtige Frage auftauchen, ob die Anwendung der Impfmalaria in malariaepidemiologischer und hygienischer Hinsicht nicht gewissen Bedenken unterliegen müsse und ob nicht etwa gar — vor allem in den malariaendemischen Ländern — von einer Anwendung der Impfmalaria in größerem Maßstabe eine Propagation der mit allen Mitteln der modernen Hygiene bekämpften natürlichen Malaria zu befürchten wäre. Es ist nicht im Sinne dieser Ausführungen gelegen, auf alle dadurch angeschnittenen epidemiologischen Fragen näher einzugehen, zunächst sei nur bemerkt, daß ein guter Teil der möglicherweise zu erhebenden Einwände von *Wagner-Jauregg* [1]) schon seinerzeit dadurch entkräftet wurde, daß er feststellte, die Anwendung der Malariatherapie sei völlig unbedenklich in Gegenden, wo Anophelen nicht vorkommen und somit auch der natürliche Übertragungsmodus der Malaria durch Stich infizierter Anophelen nicht in Frage kommt. Immerhin muß bemerkt werden, daß damit in verschiedener Weise von Ärzten-*) und Laienkreisen gelegentlich geäußerte Bedenken gegen die Einführung der Malariatherapie auch in Gegenden, wo von einer Malariaübertragungsgefahr durch Anophelen nicht die Rede sein kann, noch nicht ganz verstummt sind; so beschäftigt sich z. B. ein Erlaß des preußischen Ministeriums für Volksgesundheit des Vorjahres mit der Einführung der Malariatherapie und empfiehlt gewisse Sicherungsmaßnahmen der mit Malaria geimpften Kranken.

Es soll im folgenden zu zeigen versucht werden, daß gerade bei der Impfmalaria die epidemiologischen Verhältnisse, d. h. die Möglichkeit einer Übertragung auf gesunde Personen durch Anophelenstich, von den bei der natürlichen Malaria bestehenden besonderen Verhältnissen wahrscheinlich weitgehend verschiedene sind. Zunächst wäre nur noch von den lokalen Wiener Verhältnissen ausgehend zu erwähnen, daß *Maidl* und *Russ*[2]), die ausgedehnte Nachforschungen über das Vorkommen von Anophelen in Wien und im Lande Niederösterreich anstellten, nachweisen konnten, daß Anophelen in gewissen Teilen des Wiener Stadtgebietes, so insbesondere in den Donauauen sowie im Lande

*) Vgl. hierzu z. B. *Weichbrodt*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 43.

Niederösterreich — im Flachland in geschlossenen Verteilungsgebieten, selbst in den gebirgigen Teilen längs der Flußläufe — in den wärmeren Monaten oft in beträchtlicher Anzahl nachweisbar sind. *Maidl* und *Russ* kommen auf Grund ihrer Beobachtungen in Hinblick auf die Nachkriegszeit, in welcher sich ja eine außerordentlich große Anzahl von malariafiebernden Kranken und Parasitenträgern in dem nach Anophelen untersuchten Gebiete befand, während die Zunahme der autochthonen Malariaerkrankungen in eben derselben Zeit eine kaum nennenswerte war, zu dem Schlusse, daß für das Ausbleiben einer Malariaepidemie in den betreffenden Gebieten die in Mitteleuropa herrschenden klimatischen Verhältnisse, die insbesondere infolge der durchschnittlich niedrigen Außentemperatur eine Ausreifung der kopulierten Gameten im Mückenkörper unmöglich machen, als maßgebend anzusehen sind. Es wären somit, wie dies ja auch schon seit langem bekannt ist, neben dem Vorhandensein von Anophelen und von malariainfizierten Kranken auch noch die gegebenen klimatischen Verhältnisse als wichtiger und maßgebender Faktor für die Möglichkeit des Auftretens von Malarianeuinfektionen in Betracht zu ziehen oder, anders gesagt, Malarianeuinfektionen bleiben trotz des Vorhandenseins von Anophelen und malariainfizierten Kranken unter gewissen klimatischen Bedingungen aus. Ein Blick auf die bestehenden lokalen Verhältnisse bestätigt diese Tatsache vollauf. Obwohl z. B. die nähere Umgebung der Wiener psychiatrischen Klinik, wo ja der Großteil der mit Malaria geimpften Kranken konzentriert ist, in wiederholten Nachsuchungen als vollkommen anophelenfrei befunden wurde, könnte dennoch wenigstens entfernt die theoretische Möglichkeit erwogen werden, daß in den heißen Monaten vereinzelte von den, nur wenige (3—4) Kilometer entfernt in den Donauauen vorkommenden Anophelen in der Klinik befindliche malariafiebernde Kranke stechen und bei eventueller Entwicklung der Parasiten im Mückenmagen vielleicht auch Anlaß zu einer Neuinfektion bilden könnten. Wenn auch diese Möglichkeit, wie schon gesagt, aus verschiedenen naheliegenden Gründen, vor allem schon mit Rücksicht auf die Flugweite der Anophelen — die größte natürliche Flugweite der Anophelen dürfte nach *Ziemann*[3]) durchschnittlich 1—1,5 km nicht übersteigen — praktisch kaum in Betracht kommt, kann demgegenüber dennoch mit Sicherheit festgestellt werden, daß in den 6 Jahren, in denen die Malariatherapie in Übung ist, auch nicht der geringste Anhaltspunkt für eine etwa von den Malariafällen der Klinik ausgehende Neuinfektion zu beobachten war. Speziell ist kein einziger der an der Klinik befindlichen Kranken, Ärzte und Pflegepersonen in diesem Zeitraum von nunmehr 6 Jahren, während dessen unausgesetzt eine oft ein Dutzend überschreitende Anzahl von mit Impfmalaria behafteten Kranken auf der Klinik lagen, mit Malaria erkrankt. Die Zahl der Fälle von natürlicher Malaria in Wien hält sich derzeit durchaus auf dem Stande der Vorkriegszeit und besteht zum überwiegenden Teile aus in malariaendemischen Gegenden infizierten Kranken. Damit ist aber zunächst praktisch der kaum zu widerlegende Beweis erbracht, daß unter den gegebenen klimatischen Verhältnissen, die ja annähernd für ganz Mittel- und Nordeuropa in Betracht kommen, die Anwendung der Impfmalaria auch in ausgedehnterem Maßstabe gänzlich gefahrlos ist. Es bliebe somit nur mehr die Möglichkeit zu erörtern, ob unter den besonderen klimatischen Verhältnissen der südlichen malariaendemischen Länder nicht doch eine Übertragbarkeit der Impfmalaria durch Anophelenstich denkbar wäre, eine Möglichkeit, die sich, worauf wir gleich zu sprechen kommen werden, exakt auf experimentellem Wege nachprüfen läßt.

Hiermit kommen wir nun auch auf die bei der Impfmalaria im Gegensatz zu der natürlichen, durch Anophelenstich herbeigeführten Malaria bestehenden, besonderen Verhältnisse zu sprechen. Die Impf-

malaria erweist sich nämlich nicht nur klinisch, sondern auch parasitologisch als eine in einigen Grundzügen ihrer Erscheinungsform anders geartete Erkrankung als die natürliche, durch Anophelenstich herbeigeführte Malaria tertiana. Als wichtige Unterscheidungsmerkmale der klinischen Erscheinungsform seien hier nur beiläufig erwähnt: Der gegenüber der Malaria tertiana in verschiedener Beziehung atypische Fieberverlauf der Impfmalaria, die extreme Chininempfindlichkeit derselben; die Impfmalaria verläuft, was die Folgen anbelangt, „gutartiger" als die natürliche Malaria. Als auf einen besonders wichtigen Unterschied in der parasitologischen Erscheinungsform müssen wir hier nachdrücklich auf den Umstand verweisen, daß bei den beiden, an der Klinik in Verwendung stehenden, in fortwährenden Mensch-Menschpassagen weiter fortgepflanzten Malariastämmen (der ältere Stamm hat schon 95, der jüngere 82 Generationen durchgemacht) im Laufe der Jahre die geschlechtlichen Formen des Tertianparasiten vollkommen in den Hintergrund getreten sind. D. h., die beiden Stämme sind als praktisch so gut wie gametenfrei zu bezeichnen, denn Gameten konnten in zahllosen, in der letzten Zeit angefertigten Präparaten der Impfmalaria nie nachgewiesen werden. Hierbei ist von besonderem Interesse, daß dieser Gametenmangel der Impfmalariastämme nicht von Anfang an bestanden, sondern sich scheinbar erst im Laufe der Jahre herausgebildet hat. So beobachteten noch *Doerr* und *Kirschner*[4]) an einem der beiden Malariastämme der Klinik vor einigen Jahren mehrfach, insbesondere während der letzten Fieberanfälle, gametische Formen, ein Befund, der sich derzeit nicht mehr bestätigen läßt. Wir hätten also hier die biologisch gewiß bemerkenswerte Tatsache zu verzeichnen, daß bei Aufgabe des geschlechtlich-sporogonischen Entwicklungsweges der Parasiten und unter alleiniger Beibehaltung des ungeschlechtlich-schizogonischen Entwicklungsweges, wie dies bei den Passagen der Impfmalaria ja der Fall ist, auch die der geschlechtlichen Fortpflanzung des Parasiten dienenden Formen, die Gameten, völlig verschwinden oder zumindesten nicht mehr nachweisbar sind. Es muß hinzugefügt werden, daß Bilder, die an eine Parthenogenese der Gameten denken ließen, auch in der gametenreicheren Zeit nicht beobachtet werden konnten. Vielleicht haben wir in diesem Gametenschwund der Impfmalariastämme, der auch von anderer Seite bestätigt wurde, im Laufe der Passagen ein für die Impfmalaria besonders charakteristisches und typisches Merkmal zu erblicken. Von hier aus erscheint aber auch die Frage nach der Übertragbarkeit der Impfmalaria durch Anophelenstich in einem neuen Lichte, denn zur Infektion der blutsaugenden Anophelesmücke ist ja die Anwesenheit von Mikrogametocyten und Makrogameten im Blute unerläßliche Bedingung, wird ja erst durch das Ansaugen von männlichen und weib-

lichen Gameten und deren Vereinigung und Vermehrung im Mückenmagen bis zur Bildung von Oocysten die Malariainfektion der Anopheles überhaupt herbeigeführt.

Von allen diesen Erfahrungen epidemiologischer, klinischer und parasitologischer Natur ausgehend hat nun *Wagner-Jauregg*[1]) die Anregung gegeben, experimentell nachzuprüfen, ob es möglich sei, eine Infektion von unter den optimalsten Lebensbedingungen im Laboratorium gehaltenen Anophelesmücken durch Stechen einer Reihe malariageimpfter Fälle herbeizuführen, und ob diese eventuell zu erreichende Infektion nun ihrerseits wieder durch den Stich derselben Mücken auf (in Bezug auf Malaria) gesunde Personen übertragen werden könne. Mit anderen Worten: ob überhaupt die klinisch und parasitologisch abgeänderte Impfmalaria auf dem Wege des natürlichen Infektionsmodus durch Anophelenstich übertragen werden könne. Über die Art der Durchführung dieses Experiments und seines Resultats sei im nachfolgenden berichtet.

Für die Durchführung des Experimentes waren zwei Gesichtspunkte maßgebend. Es galt erstens, die Anophelen, mit denen die Infektion resp. die Übertragung der Infektion vor sich gehen sollte, unter den optimalsten, den wirklichen Verhältnissen möglichst angepaßten Lebensbedingungen, soweit diese in einem Laboratoriumsexperiment herstellbar sind, zu halten und zweitens, das Experiment durch eine möglichst große Anzahl von stechenden Anophelen einerseits, von gestochenen malariafiebernden (Blutspendern) und malariafreien Personen andererseits zu einem stringent beweisenden zu gestalten. Zu diesem Zwecke wurden von *Barzilai-Vivaldi*, die durch Herrn Dozenten Dr. *Bonvicini* von den Bestrebungen der Wiener Klinik Kenntnis bekommen hatte, eine große Anzahl von aus der römischen Campagna stammenden Anophelenlarven sowie 120 weibliche und einige männliche ausgereifte Anophelen (und zwar durchwegs Anopheles maculipennis) von Rom nach Wien transportiert. Die ausgereiften Anophelen waren aus Larven im Laboratorium unter ständiger Kontrolle gezüchtet worden, so daß eine Infizierung der Anophelen mit Malaria vor dem Experiment ausgeschlossen erscheint. Die Mücken hatten den Transport, der ohne besondere Vorkehrungen in Käfigen bei warmer Außentemperatur vor sich ging, gut überstanden und waren gleich nach ihrer Ankunft sehr stechlustig. Zum Aufenthaltsort der Mücken wurde ein einfenstriges, südseitig gelegenes Zimmer gewählt, in dem die Temperatur ständig, auch nachts, durch leichtes Anheizen eines Ofens auf 25° gehalten wurde; in das Doppelfenster des Zimmers war zum Zwecke der notwendigen Lüftung ein engmaschiges Moskitoschutzgitter eingefügt. Für das Vorhandensein des für das Fortkommen der Anophelen so wichtigen nötigen Feuchtigkeitsgehaltes der Zimmerluft wurde durch das Ausspannen großer, gründlich durchnäßter Tücher an mehreren Stellen des Zimmers, vor allem auch über dem den Tisch mit den Anophelenkäfigen überdeckenden großen Moskitonetz Sorge getragen. Eine weitere Aufzucht der Anopheleslarven ist nicht gelungen. Die Larven entwickelten sich weder in dem aus Italien mitgebrachten Sumpfwasser noch in Wiener Leitungswasser oder Donauwasser weiter und gingen im Verlaufe von 2—3 Wochen ein. Die Anophelen selbst wurden in 6 einfach konstruierte Käfige verteilt, und zwar in der Weise, daß in 2 Käfige je ein größerer Schwarm zu ca. 40 Stück gebracht wurde, während der Rest der Mücken zur Erleichterung der Kontrolle der Lebensfähigkeit der Mücken und des Blutsaugens in kleineren

Gruppen in die übrigen Käfige verteilt wurde. Die Mückenkäfige sind entweder zylindrisch (12 cm Durchmesser, 12 cm Höhe) oder kubisch (10 × 10 × 10 cm) und bestehen aus einem einfachen Gerüst aus stärkerem, nicht biegsamem Draht. Die beiden Grundflächen dieses Drahtgerüstes sind durch 3 oder 4 vertikale Drahtstreben miteinander verbunden, das Gerüst ist in seiner Gänze, exakt angepaßt und lückenlos, mit einem engmaschigen starken Tüll überzogen. An der oberen Fläche dieses außerordentlich einfach herzustellenden Käfigs befindet sich eine etwa 2 cm das Niveau überragende, gleichfalls mit Tüll überzogene kreisrunde Öffnung, die durch feineren biegsamen Draht und an dem Hauptgerüst verankerten horizontalen Drahtstreben ihre Stütze erhält. Der Durchmesser dieser einzigen Öffnung des Mückenkäfigs entspricht genau dem Durchmesser einer gewöhnlichen Glaseprouvette, die, wenn es sich darum handelt, Mücken dem Käfig zu entnehmen oder von einem Käfig in den anderen zu übertragen (was im allgemeinen möglichst vermieden wurde), ohne weiteres in die Öffnung lückenlos eingepaßt werden kann. Die Käfige selbst standen auf Glastassen, und zwar unmittelbar auf einer dicken, stets stark mit Wasser durchtränkten Watteschichte. Es wurde dazu gewöhnliches Leitungswasser verwendet, das mehrmals täglich gewechselt und dem alle 24 Stunden geringe Quantitäten von Traubenzucker als wichtigster Nährstoff der Mücken zugesetzt wurde. Zeigten die Mücken geringe Stechlust, so wurden sie „hungern" gelassen, d. h. der sonst tägliche Zusatz von Glucose zum Käfigwasser erfolgte erst nach 48 Stunden oder noch später. In der Umgebung der Mückenkäfige wurden reichlich frische grüne Blätter und Gräser verteilt.

Eine besondere Wichtigkeit kommt der richtigen Auswahl des Tülles der Käfige zu. Dieser muß einerseits genügend fest gewebt sein, um ein Zerreißen während der verschiedenen Manipulationen mit den Käfigen zu verhindern, andererseits dürfen seine Maschen weder zu weit noch zu eng sein. Bei zu weiten Moschen könnten die Mücken auskriechen, während bei zu engen Maschen das Stechen der Mücken durch das Tüllgitter behindert erscheint. Denn gerade hierin ist der Vorteil der von uns verwendeten Käfigkonstruktion zu erblicken, daß der Käfig als solcher einfach mit seiner Grundfläche auf die Haut des Kranken aufgesetzt werden kann und die Anophelen nun durch die Maschen des Tüllgitters stechen. Dadurch wird das Freilassen der Mücken im Zimmer, das häufige Eröffnen der Käfige eventuell zum Einbinden von Gliedmaßen oder zum Auffangen der Mücken in Eprouvetten, um von da stechen zu lassen, wie dies bei früheren Experimenten üblich war, vermieden und damit auch die bei den früheren Methoden bestehende Gefahr des Auskommens infizierter Anophelen. Unsere Käfige blieben während der ganzen Dauer des Experimentes verschlossen, so daß die verschiedenen Manipulationen mit den Käfigen ohne jedes Risiko vorgenommen werden konnten. Zum Zwecke des Stechens werden also dem Kranken ein oder auch zwei Käfige auf die Bauchhaut aufgesetzt und durch unter den Leib des Kranken gezogene Binden, die über dem Käfig geknotet werden, fixiert. Die Käfige werden durchschnittlich 20 Minuten, da die Anophelen erst allmählich zu stechen beginnen, auf der Haut des Kranken belassen, wobei, wenn das Stechen bei Tag vorgenommen wird, das Tageslicht durch ein schwarzes Tuch abgehalten werden muß. Auch empfiehlt es sich, die zu stechenden Hautpartien der Kranken vorher nicht mit Seife zu waschen, da die Anophelen die nach Seife riechenden Hautpartien nicht gerne stechen.

Wir wenden uns nun der eigentlichen Durchführung unseres Experimentes zu. Diese gliedert sich zwanglos in 4 Etappen. *Etappe 1:* umfaßt 14 Tage. Während dieser Zeit wurden den Anophelen täglich mehrere malariafiebernde Kranke, im ganzen 11 an der Zahl, als Blutspender

zugeführt und von den Anophelen gestochen. In diesen Zeitraum hätte also zu fallen: die Infektion der Anophelen durch das parasitenhaltige Impfmalariablut, die Entwicklung der Oocysten in der Mückenmagenwand, die ja nach *Ziemann*[3]) durchschnittlich nur 5 Tage [nach *Dionisi*[6]) 7 Tage bei 30°, etwas mehr bei niederer Temperatur] dauert, ferner das Eindringen der aus der geplatzten Oocyste losgelösten Sporozoiten in die Speicheldrüse, in der die Sporozoiten meist schon 11 Tage (die Angaben der Autoren schwanken zwischen 8—21 Tagen) nach dem ersten infektiösen Blutmahl nachweisbar sind. *Etappe 2:* schließt nach einer 3tägigen Pause, die in die 14 Tage der Etappe 1 eingerechnet sind, unmittelbar an 1 an und umfaßt 13 Tage. Während dieser Zeit wurden den Anophelen 6 malariafreie Personen anfangs täglich, später alle 2 Tage zugeführt und von den Anophelen gestochen. In diesem Zeitraum hätte also die Übertragung der Malaria durch die in Etappe 1 infizierten Anophelen auf die malariafreien Personen erfolgen sollen. Wenn hierbei der ungünstigste, praktisch kaum denkbare Fall angenommen wird, daß eine Anzahl der Anophelen sich erst am Ende der Etappe 1 mit Malaria infiziert hätte, so ist durch die genügend lange Dauer von Etappe 2 zur eventuellen Ausreifung der Parasiten im Mückenmagen und Erreichung der Übertragungsfähigkeit genügend Spielraum gelassen; dasselbe gilt von einer etwa anzunehmenden verlangsamten Parasitenentwicklung im Mückenmagen. *Etappe 3:* schließt unmittelbar an Etappe 2 an und umfaßt 21 Tage. Dieser Zeitraum käme als Inkubationsperiode in Betracht, innerhalb welcher die durch Anophelenstich übertragene Malariainfektion an den 6 unter Etappe 2 gestochenen Kranken in Fieberanfällen hätte zum Ausbruch kommen müssen. Die Inkubationsdauer wird von *Ziemann* für die durch Anophelenstich übertragene Malaria tertiana mit durchschnittlich 9—11 Tagen angegeben. [*Marchiafava*[7]), *Bignami*[7]), *Dionisi*[5]) und *Ascoli*[5]) geben für die natürliche Übertragung der Malaria tertiana 8—10, für die experimentelle Übertragung durch Anophelen 11—19 Tage an.] Somit ist also auch hier für eine etwa anzunehmende, über die Norm verlängerte Inkubationsdauer sowie für den ungünstigsten Fall, daß eine Anzahl von Anophelen erst am Ende von Etappe 2 die Malaria übertragen hätten, genügend Spielraum gelassen. Während dieser Etappe wurden mit den 6 unter 2 gestochenen Kranken die verschiedensten fieberprovozierenden Prozeduren vorgenommen. *Etappe 4:* schließt unmittelbar an 3 an. In dieser letzten Etappe wurden die 6 Kranken von Etappe 2, die sämtlich Etappe 3 überdauert hatten, ohne daß Malaria zum Ausbruch gekommen war, gleichzeitig intravenös mit Malariablut geimpft. Die Infektion mit Impfmalaria ging nach einer durchschnittlichen Inkubation von 5—6 Tagen in allen Fällen auf. Bevor wir uns der Zusammenfassung des Resultates unseres Experiments zuwenden, seien die einzelnen Etappen der Durchführung noch eingehender erörtert.

Etappe 1: die Art und Weise, wie die zu stechenden Patienten mit den Anophelen zusammengebracht wurden, wurde schon geschildert. Es wurden von den Anophelen, wie schon erwähnt, insgesamt 11 malariafiebernde Kranke gestochen, von denen 5 mit dem älteren und 6 mit dem jüngeren Malariastamm geimpft worden waren, so daß eine experimentelle Nachprüfung der Übertragbarkeit beider Malariastämme erfolgen konnte. Den Anophelen wurden täglich 2 oder 3 malariafiebernde Kranke zum Stechen zugeführt, und zwar in der Weise, daß zunächst womöglich alle Käfige mit sämtlichen Mücken innerhalb eines Tages an einem der Blutspender zum Stechen kamen. Mehrere Male wurde ein großer Teil der Mücken, vor allem die in 2 Käfigen untergebrachten beiden Hauptschwärme, auch 2 mal innerhalb eines Tages an verschiedene Patienten zum Stechen angesetzt, während die kleineren Mückengruppen in den restlichen Käfigen in einem gewissen Turnus, durchschnittlich jeden 3. bis 4. Tag, zum 2 maligen Stechen innerhalb eines Tages kamen. Auch wurde Wert darauf gelegt, daß, gleichfalls nach einem gewissen Turnus, sämtliche Mücken mit jedem einzelnen der verwendeten Blutspender, die ja meistens an mehreren Tagen hintereinander zum Stechen kamen, mindestens einmal zusammengebracht wurden. Eine Tabelle möge einen Überblick über die Verhältnisse während dieser Etappe geben. In der Tabelle ist unter der Rubrik Fieberstadium zunächst der abgekürzte Name des betreffenden Blutspenders, dann sein bisheriger Fiebertypus (T = Tertianfieber, Qu = Quotidian- = gedoppeltes Tertianfieber), die Temperatur zur Zeit des Stechens und schließlich das Stadium des Fiebers oder Intervalles angegeben, wobei die römischen Ziffern die Zahl des jeweils in Betracht kommenden typischen Fieberanfalles bedeuten. Unter der Rubrik Plasmodien sind die zur Zeit des Stechens in den Blutpräparaten des Gestochenen vorgefundenen Parasitenformen angegeben, und zwar wurden diese jedesmal in 2 Ausstrichpräparaten und im dicken Tropfen auf das genaueste untersucht. Die Rubrik Stichreaktion zeigt die Anzahl der Stiche im Einzelfalle an.

Aus folgender Tabelle ist zu entnehmen, daß den Anophelen in reichlichstem Ausmaße Blutspender, an denen die Infektion der Mücken mit Malaria hätte erfolgen können, zugeführt wurden, und zwar wurden malariafiebernde Kranke aus den verschiedensten Stadien des Anfalles und des Intervalls als Blutspender verwendet. Wie die Rubrik Plasmodien ausweist, waren dabei die verschiedensten Parasitenentwicklungsformen in den Blutpräparaten anzutreffen; es erscheint wichtig, auch hier darauf hinzuweisen, daß in keinem der untersuchten Präparate Gameten nachgewiesen werden konnten. Die Anophelen haben den Blutspendern insgesamt mindestens ca. 150 Stiche zugefügt. Die in der Tabelle oft auffälligen Differenzen der Stichzahlen ein und

Tabelle I. Übersicht über das Stechen impfmalariafiebernder Kranker durch die Anophelen.

Datum	Gestochene malariafiebernde Kranke											
	1.			2.			3.			4.		
1924	Fieberstadium	Plasmodien	Stich-reaktion	Fieberstadium	Plasmodien	Stich-reaktion	Fieberstadium	Plas-modien	Stich-reaktion	Fieberstadium	Plas-modien	Stich-reaktion
12. VI.	Ha ♂ Qu. 36,3° 13 Std. nach VI	Ältere Schizonten	15 Stiche	La ♂ Qu. 36,2° 7 Std. nach V	Größere Ringformen	1 Stich	Po ♀ Tert. 38,3° VI (Abfall)	Junge Ringf.	30 Stiche	Wi ♀ Qu. 36,3° 6 Std. nach VI	Junge Ringf.	19 Stiche
13. VI.	Ha ♂ Qu. 36,5° 3 Std. vor VIII	In Teilung begriffene Schizonten	12 Stiche	La ♂ Qu. 36,7° 1 Std. vor VII	Zuteilung begriffene Schizonten	22 Stiche	Wi ♀ Qu. 37,6° VII (Abfall)	Junge Schi-zonten	2 Stiche	—	—	—
14. VI.	Ha ♂ Qu. 36,8° 6 Std. vor IX	Wenige größere Ringformen	3 Stiche	Hu ♂ Qu. 38,8° IV (Anstieg)	Wenige ältere Schizonten	θ Stiche	—	—	—	—	—	—
15. VI.	Po ♂ T. 36,2° 9 Std. nach I	Wenige Ringformen	6 Stiche	Hu ♂ Qu. 39,8° VI (Höhe)	Zahlreiche kleine Ringformen	3 Stiche	Wi ♀ Qu. 36,6° 14 Std. nach VIII	Ältere u. jüng. Schiz.	15 Stiche	—	—	—
16. VI.	Po ♂ T. 36,6° 3 Std. vor II	Wenige verschied. Formen	9 Stiche	Hu ♂ Qu. 37,3° VII (Abfall)	Zahlreiche kleine Ringformen	1 Stich	—	—	—	—	—	—
17. VI.	Po ♂ T. 36,5° 14 Std. nach II	Jüngere und ältere Schizonten	11 Stiche	To ♂ T. 36° 21 Std. nach III	Wenige alte Schizonten	1 Stich	—	—	—	—	—	—
18. VI.	En ♂ Qu. 40,2° VI (Höhe)	Teilungs- und Ringformen	13 Stiche	To ♂ T. 36° 8 Std. vor IV	Reifungs-Formen	θ Stiche	Hu ♀ T. 36,7° 4 Std. vor II	Ältere u. jüng. Schi-zonten	θ	—	—	—
19. VI.	Po ♂ Qu. 38,9° IV (Abfall)	Zahlreiche versch. Formen	5 Stiche	To ♂ Qu. 36,4° 2 Std. vor V	Zahlreiche Teilungs-formen	8 Stiche	—	—	—	—	—	—
20. VI.	Ha ♀ Qu. 36,7° 12 Std. nach I	Spärliche junge Schizonten	θ Stiche	Hu ♀ T. 36,8° 6 Std. vor III	Reifungs-Formen	0 Stiche	—	—	—	—	—	—
21. VI.	Po ♂ Qu. 36,6° 14 Std. nach V	Große Ringformen	2 Stiche	To ♂ Qu. 36,6° 9 Std. vor VII	Zahlreiche verschied. Formen	6 Stiche	Mü ♂ T. 39° II (Anstieg)	S. wenig ältere Schiz.	2 Stiche	—	—	—
22. VI.	Ha ♀ Qu. 36,7° 6 Std. nach III	Zahlreiche Ringformen	9 Stiche	Hu ♀ T. 36,4° 5 Std. vor V	Zahlreiche Reifungs-Formen	1 Stich	—	—	—	—	—	—
23. VI.	Mü ♂ T. 36,8° [illegible]	Wenige Teilungs-formen	θ Stiche	Ha ♀ Qu. 36,5° [illegible]	Wenige Formen	2 Stiche	—	—	—	—	—	—

desselben Blutspenders erklären sich damit, daß ja immer eine verschieden große Anzahl von Mücken zum Stechen angesetzt wurde, übrigens ist auch deutlich ersichtlich, daß gewisse Blutspender mehr gestochen werden als andere. Es sei noch bemerkt, daß diese Kontrolle des Stechens der Anophelen sich uns gegenüber der Methode des Abzählens der blutgefüllten Mücken als die zuverlässigere erwiesen hat. Denn abgesehen davon, daß das Abzählen der blutgefüllten Mücken in einem Käfig mit vielen Anophelen oft ungenau ausfällt, wird die mitunter sehr schön sichtbare rubinrote Färbung des Darmtraktes der Mücke nach dem Blutmahle nicht immer in gleicher Weise deutlich, besonders wenn der Darmtrakt noch von einem früheren Blutmahl her reichlich schwärzlich verfärbte Massen enthält. Die Stichquaddeln treten in den meisten Fällen unmittelbar nach dem Mückenstich auf und verschwinden dann meist auch innerhalb einiger Stunden, in einigen Fällen traten die Stichquaddeln aber auch erst mehrere Stunden oder am nächsten Tage nach dem Stechen auf. Es stellt also die angegebene Zahl von 150 Stichen die Minimalzahl der zugefügten Stiche dar; es wäre leicht möglich, daß auf diese Weise die eine oder die andere Stichquaddel übersehen worden ist, so daß die eigentliche Gesamtzahl der Stiche vielleicht noch höher angenommen werden müßte.

Am Ende dieser 14tägigen Etappe belief sich der Anophelenbestand auf 66 Stück. Der allergrößte Teil der eingegangenen Mücken bestand aus den nicht blutsaugenden Männchen, die ja mangels entsprechender Nahrung früher oder später hätten eingehen müssen. Von den Mückenweibchen waren nur ganz wenige eingegangen, der Großteil befand sich während der ganzen 14 Tage in ausgezeichnetem Zustande, was u. a. auch an dem lebhaften Schwärmen in den Abendstunden kenntlich war, wenn auch die Stechlust gegenüber der am ersten Tage gezeigten später etwas abnahm.

Etappe 2. Die Übertragung der Malariainfektion durch die Anophelen wurde an 6 Personen versucht, ebenso wie die mit Malaria geimpften Patienten der Etappe 1, durchwegs Fälle metaluetischer Erkrankungen des Zentralnervensystems. 5 dieser Kranken wurden am 1. Tage des Stechens in das Experiment eingestellt, die 6. Kranke 6 Tage später. Der Turnus des Ansetzens der Mückenkäfige ging in dieser Etappe in der Weise vor sich, daß einem und demselben Kranken innerhalb 3 Tagen sämtliche Mückenkäfige zum Stechen angesetzt wurden. Bezüglich der Differenzen in der Stichzahl eines Tages gilt das schon bei Etappe 1 Gesagte; der am meisten gestochene Patient ist Fall 1 (Gesamtstichzahl 36), am wenigsten wurden Fall 3 und 4 (Gesamtstichzahl je 12) gestochen. In der nachfolgenden Tabelle ist auch hier wieder unter der Rubrik Stichreaktion die Anzahl der an dem betreffenden Tage dem Kranken zugefügten Stiche verzeichnet, während unter der Rubrik allgemeine Er-

scheinungen Temperatursteigerungen, Schweißausbrüche u. ä. des betreffenden Tages verzeichnet sind.

Auch hier sind also die 6 Kranken von den Anophelen mit fraglicher Malariainfektion in reichlichstem Maße gestochen worden, es wurden ihnen insgesamt 127 Stiche beigebracht. Die relativ kleine Differenz zwischen dieser Gesamtstichzahl bei geringerem und stetig abnehmendem und der Etappe 1 (150) bei größerem Mückenstande ist dadurch zu erklären, daß in dieser Etappe nach den früher gemachten Erfahrungen das Blutsaugen der Mücken rationeller gestaltet wurde, die Mücken immer erst nach einem Hungertage (ohne Stechen und ohne Glucose) zum Stechen zugelassen wurden, wodurch die Stechlust im allgemeinen merklich stieg. Auch hier wurden, ähnlich wie in Etappe 1, von jedem Kranken anfangs täglich, später jeden 2. Tag 3 Blutpräparate angefertigt — Plasmodien waren in den Präparaten während der ganzen Zeit nicht nachweisbar.

Hier ist einer auffälligen, in ihren Ursachen nicht ganz aufgeklärten Erscheinung zu gedenken, daß nämlich 2 der gestochenen Kranken, Fall 1 und 2, wie aus der Tabelle ersichtlich, schon nach dem 1. Tage des Stechens mehr oder minder starke Schweißausbrüche sowie leichte mehrstündige, meist subfebrile Temperatursteigerungen (bis zur Höchsttemperatur von 37,7°) zeigten, die in der Zeit vor dem Stechen nie beobachtet worden waren, und für die sich auch internistisch keine Ursache ergab. Es traten diese Temperatursteigerungen und Schweißausbrüche, welch letztere wohl im allgemeinen schwächer waren als etwa die bei der Impfmalaria beobachteten, ziemlich regellos und auch an stichfreien Tagen auf. Bei Fall 4 und 6 waren, von einer leichten einmaligen, wohl nur zufälligen Temperatursteigerung des Falles 4 abgesehen, keinerlei Allgemeinerscheinungen zu beobachten, dabei ist zu bemerken, daß gerade diese beiden Kranken zu den am wenigsten gestochenen Fällen gehören. Fall 3, der mit Fall 4 die geringste Stichzahl aufweist, zeigte an Allgemeinerscheinungen nur gelegentlich Schweißausbrüche. Fall 5 zeigt zwar gleichfalls mehrfach Temperatursteigerungen und Schweißausbrüche, doch muß dieser Fall für die Beurteilung der Temperatursteigerungen ausscheiden, da gleichzeitig mit diesen Furunkeln und später ein Ekzem, auf das die Temperatursteigerungen wohl zurückzuführen sein dürften, auftraten.

Es ist wohl anzunehmen, daß diese Temperatursteigerungen und Schweißausbrüche der Fälle 1 und 2 mit dem mehrfachen Stechen der Kranken durch die Anophelen zusammenhängen dürften, was, wie gleich vorweggenommen sei, auch daraus hervorgeht, daß nach Aufhören der Stichperiode bei beiden Patienten die genannten Erscheinungen langsam abklangen und innerhalb 1 Woche ganz verschwanden. Beide Patienten gehören ferner den am meisten gestochenen Fällen (Fall 1: 36 Gesamtstichzahl, Fall 2: 25 Gesamtstichzahl) an, und bei beiden Patienten trat eigentümlicherweise am Tage nach dem vorletzten, besonders intensiven Stechen eine Stichurticaria auf, d. h. die anfänglich normalen kleinen Stichefflorescenzen bildeten sich zu großen aufgetriebenen und juckenden Quaddeln um, in deren unmittelbarer Umgebung die Haut gerötet und stellenweise mit ähnlichen, kleineren, frischen Quaddeln besetzt war. Der schon erwähnte Fall 3 zeigte 3 Tage nach dem letzten Stechen gleichfalls eine noch viel stärkere, ausgesprochene Urticaria, die, am stärksten in der unmittelbaren Umgebung der Stiche, sich nicht nur auf diese Hautpartien beschränkte, sondern in großen,

Tabelle II. Übersicht über das Stechen nichtgeimpfter Kranker durch die Anophelen.

Datum 1924	Gestochene malariafreie Kranke											
	1. = Eps. ♀		2. = Zin. ♂		3. = Hor. ♂		4. = Dro. ♂		5. = Dic. ♀		6. = Plo. ♀	
	Stichreaktion	Allgemeinerscheinungen	Stichreaktion	Allgemeinerscheinungen	Stichreaktion	Allgemeinerscheinung.	Stichreaktion	Allgemeinerscheinung.	Stichreaktion	Allgemeinerscheinungen	Stichreaktion	Allgemeinerscheinung.
26. VI.	2 Stiche	—	7 Stiche	—	2 Stiche	—	θ	—	8 Stiche	—	—	—
27. VI.	5 Stiche	Temp. bis 37,2° Schweiß	8 Stiche	—	1 Stich	—	6 Stiche	—	5 Stiche	Temp. bis 37,6° Schweiß	—	—
28. VI.	8 Stiche	Starker Schweiß	2 Stiche	—	1 Stich	St. Schweiß	θ	—	—	Temp. bis 37,3°	—	—
29. VI. Kein Stechen!	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Temp. bis 37,2° Schweiß	—	—
30. VI.	θ	Starker Schweiß	4 Stiche	Temp. bis 37,4° starker Schweiß	θ	Schweiß	θ	—	2 Stiche	Temp. bis 37,9° starker Schweiß	—	—
1. VII. Kein Stechen!	—	Schweiß	—	Temp. bis 37,5°	—	—	—	—	—	Temp. bis 37,9° Schweiß	—	—
2. VII.	6 Stiche	Temp. bis 37,3° Schweiß	4 Stiche	Temp. bis 37,1°	2 Stiche	—	4 Stiche	—	3 Stiche	—	12 Stiche	—
3. VII. Kein Stechen!	—	Temp. bis 37,3° starker Schweiß	—	Temp. bis 37,7° starker Schweiß	—	—	—	—	—	Starker Schweiß	—	—
4. VII.	4 Stiche	Temp. bis 37,4° Schweiß	2 Stiche	Temp. bis 37,7°	4 Stiche	Starker Schweiß	1 Stich	—	2 Stiche	Starker Schweiß	θ	—
5. VII. Kein Stechen!	—	Starker Schweiß	—	Temp. bis 37,3° starker Schweiß	—	—	—	—	—	Starker Schweiß	—	—
6. VII.	10 Stiche	Temp. bis 37,4°	12 Stiche	Temp. bis 37,7° Schweiß	2 Stiche	—	θ	—	2 Stiche	Temp. bis 37,3°	1 Stich	—
7. VII. Kein Stechen!	—	Stichurticaria Schweiß	—	Stichruticaria	—	—	—	Temp. bis 37,5°	—	Temp. bis 37,8°	—	—
8. VII.	1 Stich	Urticaria	1 Stich	Urticaria	θ	—	1 Stich	—	5 Stiche	Temp. bis 37,9° starker Schweiß	2 Stiche	—

zum Teile inselförmig konfluierenden Efflorescenzen auch Hals, Rücken und Beine bedeckte; diese Urticaria dauerte 2 Tage an.

Gerade die Stichurticaria unserer Fälle, die ja im Gefolge von Insektenstichen (z. B. von Schmeißfliegen, die sich viel an mit Fäulinsstoffen verunreinigten Orten aufhalten) gar nicht so selten auftritt, scheint dafür zu sprechen, daß es sich auch bei den übrigen Erscheinungen, den Temperatursteigerungen und Schweißausbrüchen, um irgendwelche, durch die Mückenstiche hervorgerufene Intoxikationserscheinungen handelt, die vielleicht durch das toxisch wirkende Sekret des Speicheldrüsenmittellappens verursacht sein könnten*), das mit dem Stich der Mücke in die Stichverletzung einfließt. Erwähnenswert ist, daß *Ascoli*[5]) in seinem Buche über die Malaria beiläufig erwähnt, daß die Quaddeln bei Menschen, die plötzlich aus anophelenarmen in anophelenreiche Gegenden gelangen, besonders ausgeprägt sind, welches Faktum als Intoxikationserscheinung aufzufassen sei. Ob wir es dabei mit einer den Symptomen unserer Fälle ähnlichen Erscheinung zu tun haben, kann nicht entschieden werden, jedenfalls sei festgestellt, daß die Temperatursteigerungen unserer Fälle auf keinen Fall etwas mit Malaria zu tun haben, was schon aus dem Umstand, daß die Erscheinungen gleich nach dem 1. oder 2. Tage des Stechens auftreten, aus dem andauernd negativem Parasitenbefund, aus der Unmöglichkeit, das Malariafieber zu provozieren, zur Genüge hervorgeht.

Um den beschriebenen Erscheinungen etwas nachzugehen, wurden Kontrollversuche angestellt, indem in ähnlicher Weise, wie dies bei dem Anophelenexperiment der Fall war, 4 Kranken in Käfigen befindliche Mückenschwärme (meist Culexinen, da Anophelen nicht auffindbar waren) zum Stechen aufgesetzt wurden. Obwohl die Stechlust dieser in der Gefangenschaft befindlichen Tiere keine sehr große war, verdient hervorgehoben zu werden, daß einer der Kranken, der vorher immer normale Temperatur gezeigt hatte, nach dem ersten Stechen eine mehrstündige subfebrile Temperatursteigerung mit Schweißausbruch zeigte, die nach mehrmaligem Stechen sich allerdings nicht mehr wiederholte. Ein 2. Fall zeigte nach dem 1. Stechen dieselben Erscheinungen und in der Folge nach mehrmaligem Stechen in ganz ähnlicher Weise wie die Fälle 1 und 2 des Anophelenexperimentes unregelmäßige, mehrstündige, subfebrile Temperatursteigerungen (bis zu 37,9°), die, nachdem mit dem Stechen ausgesetzt worden war, nach einigen Tagen wieder schwanden. 2 dieser Fälle zeigten trotz wiederholten Stechens weder Temperatursteigerung noch Schweißausbrüche.

Wir kehren nun zu unserem Experiment zurück. Am Ende von Etappe 2 belief sich der Gesamtstand an Anophelen auf 28 Stück (gegen 66 am Anfang), und zwar war der größte Teil der eingegangenen Mücken erst in den letzten 3 Tagen von Etappe 2 eingegangen, obwohl das Allgemeinverhalten und die Stechlust der überlebenden Mücken unverändert blieb. Nach einer Pause von 2 weiteren Tagen wurden die restlichen überlebenden 19 Anophelen getötet und 15 davon in der von *Alessandrini* (zit. nach *Ascoli*[5])] angegebenen Weise seziert, 4 ohne Sektion eingebettet (vorsichtige Härtung in steigendem Alkohol, Erweichung des Chitinpanzers der Mücke in Diaphanol, Einschluß in Paraffin), geschnitten und histologisch untersucht. Was nun zunächst den an den Mückenmägen erhobenen Befund anlangt, so erwiesen sich sämtliche Mägen bei der Präparation als frei von Oocysten oder Ookineten. Es

*) Vgl. dazu *Grassi*, Studii di uno zoologo etc. (zitiert nach *Ascoli*).

gelang, 10 gut erhaltene Magen-Darmtrakte samt anhängenden Malpighischen Schläuchen herauszupräparieren, welche dann vorsichtig in steigendem Alkohol gehärtet, mit stark verdünnter Giemsa-Lösung kurz gefärbt und in Glycerin eingeschlossen wurden. Auch an diesen auf diese Weise erhaltenen Dauerpräparaten konnte der schon bei der Sektion erhobene Befund des Fehlens von Oocysten bestätigt werden. Weniger glücklich waren wir in der Präparation der Speicheldrüsen. Es gelang zwar, während der Sektion die Speicheldrüsen an einigen Anophelen gut herauszupräparieren, doch wurde nur ein tadellos erhaltenes, nach Giemsa gefärbtes Dauerpräparat der Speicheldrüsen zustande gebracht. An diesem Präparate zeigten die Speicheldrüsen auch mit der Ölimmersion normalen Befund, Sporozoiten waren in den Ausführungsgängen nicht nachweisbar. Die 4 eingebetteten Anophelen wurden in Serienschnitte zerlegt und gleichfalls z. T. nach *Giemsa*, z. T. mit verdünntem Hämatoxylin-Eosin gefärbt. An dem tadellos erhaltenen, bis in die feineren histologischen Details gut erkennbaren Magen-Darmtrakt der Serienschnitte konnten gleichfalls keine Oocysten aufgefunden werden. Es hat also die histologische Untersuchung der noch zur Verfügung stehenden überlebenden Anophelen einwandfrei ergeben, daß eine Malariainfektion wenigstens dieser Anophelen nicht stattgefunden hat.

Etappe 3. Für diese 21 Tage dauernde Inkubationsperiode wäre, wenn eine Infektion überhaupt stattgefunden hätte, der Ausbruch des durch die Anophelenstiche übertragenen Malariafiebers zu erwarten gewesen, und zwar auch, wie schon erwähnt, für den Fall, daß die allerungünstigsten Bedingungen bezüglich Zeitpunkt der Infektion der Anophelen, der Entwicklung der Parasiten im Amophelenmagen, der Übertragungsfähigkeit der Anophelen und schließlich bezüglich der Inkubationsdauer der gestochenen Kranken angenommen würden. Die in Etappe 2 so vielfach gestochenen 6 Kranken blieben, von den anfänglich noch bestehenden leichten Fieberbewegungen, bei denen wir ja durch die Mückenstiche hervorgerufene Intoxikationserscheinungen vermutet haben, und den in Gefolge der fieberprovozierenden Injektionen auftretenden Fieberbewegungen abgesehen, andauernd fieberfrei. Auch der ständig kontrollierte Parasitenbefund dieser Kranken blieb andauernd negativ. Zur Provokation des Fiebers wurden verschiedene Prozeduren vorgenommen, und zwar wurde zunächst am 8. Tage dieser Etappe 4 Kranken 50 Mill. Typhusvaccine und 2 Kranken 25 Mill. Typhusvaccine intravenös gegeben. Die 4 Kranken zu 50 Mill. Thypusvaccinen zeigten sämtlich typische mehrstündige Fieberreaktionen mit Temperaturen über 39°, die beiden Fälle zu 25 Mill. Typhusvaccine erhielten wegen zu schwacher Fieberreaktion gleichfalls 50 Mill. Typhusvaccine mit typischem Erfolge. Am 15. Tage wurde sämtlichen Kranken zur Provokation 10 ccm einer 10proz. Natr.-nuclein.-Lösung intramuskulär

gegeben, auch hier zeigten sämtliche Kranke typische Fieberreaktionen, deren Höchsttemperaturen zwischen 38,3 und 40,1° gelegen waren, worauf die Temperatur wie bei der Typhusvaccine wieder zur Norm absank. Am 18. Tage wurde bei sämtlichen Kranken eine Röntgenbestrahlung der Milz durch Reizdosen — mit in bezug auf die Fieberprovokation gleichfalls negativem Erfolge — vorgenommen.

Etappe 4. Nach Ablauf der Inkubationsperiode oder, besser gesagt, des Zeitraumes, innerhalb welches die Malariainfektion, falls eine solche überhaupt stattgefunden hat, hätte zum Ausbruch kommen müssen, im ganzen 34 Tage seit Beginn des Stechens durch die Anophelen, wurden die 6 Kranken gleichzeitig mit 2 ccm Malariablut intravenös, und zwar immer je 2 von ein und demselben Blutspender, geimpft. Die Impfung war bei keinem der Kranken von einer sofort auftretenden Fieberbewegung gefolgt, ein Fall bekam schon nach einer Inkubation von 4 Tagen den ersten typischen Malariaanfall, die übrigen 5 begannen sämtlich nach einer Inkubation von 5—6 Tagen zu fiebern. Plasmodien waren während der Zeit der Impfmalariainkubation nicht, wohl aber bei sämtlichen Kranken im ersten Fieberanfall nachzuweisen. Sämtliche Kranke machten eine Anzahl von typischen Malariafieberanfällen im Quotidiantypus durch und erhielten zum Abschluß der Fieberbehandlung in üblicher Weise Chinin. Auch bezüglich der für die Impfmalaria charakteristischen Chininwirkung zeigte sich hier typisches Verhalten, die Kranken war schon am 2. Tage der Chininmedikation fieberfrei, im Blute waren keine Parasiten mehr nachweisbar.

Durch den Verlauf der 4. Etappe ist also endgültig dargetan, daß dieselben Kranken, bei denen trotz günstigster Bedingungen bezüglich Infektion und Inkubationsdauer sowie Provokation einer etwa vorhandenen Infektion eine Übertragung der Impfmalaria durch Anophelen nicht gelungen war, die Impfmalariainfektion in normaler Inkubation und normalem Verlaufe aufgeht. Kurz gesagt: Die Impfmalaria erweist sich in unserem Experimente auf dem Wege des natürlichen Infektionsmodus der Malaria, durch Anophelenstich, als unübertragbar, sie kann nur auf künstlichem Wege, eben durch Verimpfung des Blutes, übertragen werden.

Bevor wir dieses bemerkenswerte Resultat unseres Experiments einer endgültigen Formulierung zuführen, sei noch daraufhin verwiesen, daß auch der zweiten der von uns für die Beweiskraft eines derartigen Experiments gestellten Bedingungen, nämlich der Anwesenheit einer möglichst großen Anzahl von stechenden Anophelen sowie von malariafiebernden (Blutspendern) und malariafreien Personen (Impflingen), in unserem Experimente in weitgehendstem, alle bisherigen derartigen Experimente übertreffenden Ausmaße Genüge getan wurde. Zu diesem Zwecke sei hier auszugsweise eine Übersichtstabelle über sämtliche von

verschiedenen Gesichtspunkten ausgehende, bisher durchgeführte Laboratoriumsexperimente bezüglich der Übertragbarkeit der Malaria durch die Anophelen aus dem Malariawerke von *Ascoli*[5]) wiedergegeben. In der Hauptabteilung dieser Tabelle sind die näheren Daten bezüglich des durch Anophelenstiche hervorgerufenenen Fiebers angegeben, während in der Rubrik Anmerkungen sich Angaben über Art der Infektion der malariaübertragenden Mücken, Stichanzahl usw. finden.

An dieser Tabelle sind die Angaben über Tertiana benigna (entspricht dem gewöhnlichen Tertianfieber) für uns von besonderem Interesse. Bemerkenswerte Extremfälle bilden da z. B. die Experimente von *Fearnside* und *Tzuzuki* (Nr. 9—12 und 24), bei denen in insgesamt 4 Fällen die Malaria durch die Stiche einer einzigen Anopheles übertragen wurde! Auch bei dem in der Literatur berühmt gewordenen Experiment der Selbstinfektion von *Manson* genügten nur einige wenige Mücken zur Infektion. Es kann zusammenfassend festgestellt werden, daß in sämtlichen Experimenten mit zum größten Teile bedeutend geringeren Mücken- und Stichzahlen als bei unserem Experimente ein positiver Ausfall des Experiments, d. h. die Infektion der Anophelen und die Übertragung der Malaria erreicht wurde. Bezüglich der Zahl der verwendeten Blutspender (11) und der mit denselben Mücken gestochenen Personen (6) nimmt unser Experiment wohl eine einzigartige Stellung ein, es ist als Reihenexperiment zu bezeichnen — in den meisten bisher bekannt gewordenen Experimenten kamen ja, wie aus der Tabelle ersichtlich, überhaupt nur je eine Person als Blutspender und zur Übertragung in Verwendung. Ein Blick auf die Inkubationszeit der experimentellen Malariaübertragungen zeigt uns, daß dieselben durchwegs mit einer einzigen Ausnahme unter 21 Tagen betragen. Doch wäre auch bei unserem Experiment nur für den ungünstigsten Fall mit einer Inkubationsdauer von 21 Tagen zu rechnen, rechnet man die 13 Tage der Etappe 2 hinzu, so ergibt sich sogar eine Inkubationsdauer von 34 Tagen als Spielraum.

Es kann also gesagt werden, daß unser Experiment nicht nur sämtlichen an ein derartiges Experiment zur Erlangung von Beweiskraft zu stellenden Bedingungen in weitgehendstem Ausmaße nachgekommen ist, sondern daß es sogar bezüglich der zahlenmäßigen Sicherung und Reichhaltigkeit der einzelnen Versuchsbedingungen an der Spitze der bisher angestellten Experimente steht. Dem negativen Ausfalle unseres Experiments kommt somit besondere Beweiskraft zu.

Der negative Ausfall unseres Experimentes, das die Unübertragbarkeit der Impfmalaria auf dem Wege des Infektionsmodus der natürlichen Malaria, durch Anophelenstich, bewiesen hat, ist zunächst von hohem theoretischen Interesse. Er kann uns mit zum Beweis dafür werden, daß die eingangs unserer Arbeit angestellten Vermutungen und

Tabelle III.

Übersicht über die bisherigen Experimente der Übertragung natürlicher Malaria durch Anophelenstich (nach *Ascoli*).

Lfde. Nr.	Autoren	Art der Mücke	Inkubation in Tagen	Art des Fiebers	Nähere Daten: Infektion	Nähere Daten: Erster Anfall	Nähere Daten: Plasmodien	Anmerkungen
1	*Grassi, Bignami* e *Bastianelli* (*Bignami*, Bull. Acc. Med. di Roma, 1898; *Grassi*, R. Acc. Lincei, 6. Nov. 1918	Anopheles claviger (s. maculipennis)	< 13	Tertiana maligna	19.—20. X. und fortlaufend	1. XI.	3. XI.	Infizierte gefangene Anophelen.
2	*Bastianelli* e *Bignami*, Bull. Acc. Med., Rom 1899	Desgl.	< 19	T. benigna (duplex)	13.—14. XI. u. fortlauf.	3. XII.	3. XII.	Desgl.
3	Desgl.	„	16—19	Desgl.	10.—13. XII.	29. XII.	30. XII.	„
4	*Bastianelli* e *Bignami* (Ann. d. Jg. sper., 1899)	„	17—19	Tertiana maligna	28. u. 30. VII.	16. VIII.	16. VIII.	Im Laboratorium aus Eiern entwickelte Anophelen, von einem Terti.-Kranken infiziert. 9 Stiche von nur 2 Anophelen.
5	*Bastianelli* e *Bignami* (auch in *Grassi, Bastianelli* e *Bignami*, (Atti Acc. Lincei 1899	„	9—12	Desgl.	2. u. 5. I.	14. I.	15. I.	*Experimentum crucis!* Experimentell infizierte Anophelen. 5 Stiche von nur 3 Anophelen.
6	*Grassi* (Studi di un zoologo 1901)	„	15	T. benigna	—	—	—	Ein einziger Stich!
7	*Manson*, Br. Med. Journ., 29. IX. 1900; Br. Med. Journ., 13. VII. 1301	„	< 15 (?)	Desgl.	5. VII. (?) 12.—29. IX.	13. IX.	16. und 17. IX.	*Manson Thurburn* infiziert sich in London mit Anophelen, die in Rom experimentell mit Tertiana benigna infiziert waren. Rezidiv nach ca. 9 Monaten.
8	*C. Rees*, Brit. Med. Journ. 29. X. 1900 *Sambon* e *Low*, Med. chirurg. Transact. 1902	„	14	„	14. IX.	28. IX.	29. IX.	*Warren* infiziert sich auf dieselbe Weise wie *Manson Thurburn*
9	*Fearnside*, Brit. Med. Journ. 1901	Eine nicht bestimmb.	24	„	20. XII. 1.—8. I.	14. I.	18. I.	Eine Anophele, mit Tert. benigna infiziert, hat gestochen.
10	Desgl.	Desgl.	21	„	28. XII.	18. I.	21. I.	Desgl.
11	„	„	15	„	27. XII.	11. I.	13. I.	„
12	„	„	25	„	26. XII.	20. I.	25. I.	„

13	„	„	16	T. benigna u. maligna	28. XII.	18. I.	14. I.	Eine Anophele, mit Mischformen infiziert, hat gestochen.
14	„	„	—	—	—	—	—	In einem Fall ist das Fieber nach 50 Tagen aufgegangen (in einem andern Infektion nicht gelungen).
15	*Buchanan*, Malar. Fevers and Malar. Parasites in India 1901	Anopheles (spec.?)	22	Tertiana benigna	27. XII. und 8. I.	10. bis 12. I. (?)	—	78 Stiche mit im Laboratorium aufgezogenen Anophelen.
16	Desgl.	Desgl.	15	Desgl.	9.—17. I.	31. I.	—	22 Stiche. 1 Fall von Tertiana zweifelhaft, 6 andere negativ.
17	*Dionisi*, Atti della Società per gli Studi della Malaria 1902	Anopheles claviger	7	Tertiana maligna	27. XI.	4. XII.	—	Der Stich erfolgte im Laboratorium von einer dem Käfig entflohenen Mücke, die auf natürliche Weise infiziert worden war.
18	*Schüfner*, Zeitschr. f. Hyg. 1902	Anopheles (spec.?)	15	Tertiana benigna (duplex)	25. u. 26. VII.	11. VIII.	11. VIII.	Selbstinfektion des Autors. Die Mücken hatten durch 12 Tage plasmodienhaltiges Blut gesogen. Es zeigt sich eine Tertiana duplex.
19	Desgl.	Desgl.	14	Desgl.	26. XI.	11. VIII.	11. VIII.	Leichter Anfall von Tertiana simplex.
20	*Purfesz*, Wiener klin. Rundschau 1902	Anopheles claviger	10	Tertiana maligna	8.—13. XI.	13. XI.	16. XI. (Halbmonde)	12. Nov. 37,5° Andeutung von Milztumor 13. „ 38,2° } 55 Anophelen haben gestochen. 15. „ 40,2° }
21	Desgl.	Desgl.	8	Desgl.	16. XI.	24. XI.	26. XI. (Halbm.)	8 Anophelen haben gestochen.
22	„	„	11	„	8. XII.	14. XII.	?	Eine einzige Anophele hat gestochen!
23	„	„	12	„	6. XII.	18. XII.	18. XII. (Halbmonde)	Eine einzige Anophele hat gestochen. Während der Inkubation am 12. u. 13. XII. je 1/2 g Chinin.
24	*Tzuzuki*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1902	Anopheles Jesoensis	7	Tertiana benigna	24. VIII.	31. VIII.	31. VIII.	Eine einzige Anophele, mit Tert. benigna infiziert, hat gestochen.
25	*Jancsó*, Arch. f. klin. Med. LXXVI 1903	Anopheles claviger	18—26	Tertiana maligna	—	—	—	Die infizierten Anophelen sind aus der Klinik *Koloszvár* in der Zeit vom 13.—16. XI. entkommen und haben 9 Personen infiziert. Es wurden 5 Mücken wieder eingefangen, von denen 3 infiziert waren.
26	*Jancsó*, Zentralbl. f. Bakt. XXXVIII 1905	Desgl.	15	Tertiana	16. X.	31. X.	1. XI.	Es haben 6 Anophelen gestochen.

Erörterungen über die klinische und parasitologische Sonderstellung der Impfmalaria auf Richtigkeit beruhen. Eben durch den negativen Ausfall des Experiments gesellt sich aber ein weiterer, die nosologische Sonderstellung der tertianen Impfmalaria innerhalb der Gruppe der Malariaerkrankungen begründender Faktor hinzu: die Verschiedenheit gegenüber der natürlichen Malaria auch im epidemiologischen Sinne. Es kann weiterhin nur noch davon die Rede sein, ob man sich zur Erklärung dieser epidemiologischen Verschiedenheit hauptsächlich auf die besondere klinische oder die besondere parasitologische Erscheinungsform der Impfmalaria oder schließlich auf das Zusammenwirken beider Faktoren stützen will. Eine exakte Klärung dieser Frage wäre nur von einem dem unsrigen analogen, während der ersten Passagen eines Impfmalariastammes angestellten Experimente zu erwarten. Denn es ist ja zu betonen, daß die besondere klinische Erscheinungsform der Impfmalaria schon von allem Anfang an als Charakteristicum bestanden hat und im wesentlichen unverändert geblieben ist, während die besondere parasitologische Erscheinungsform — hier kommt vor allem die Tatsache, daß die Stämme als praktisch so gut wie gametenfrei zu bezeichnen sind, in Betracht — sich erst im Laufe der fortgesetzten Mensch-Menschpassagen entwickelt hat. Von der Tatsache ausgehend, daß zur Infektion der Anophelen die Anwesenheit von männlichen und weiblichen Gameten im angesaugten Blute unerläßlich ist, wird man wohl nicht fehlgehen, die gestellte Frage in dem Sinne zu beantworten, daß zur Erklärung des negativen Ausfalles unseres Experiments hauptsächlich die besondere parasitologische Erscheinungsform unserer Impfmalaria in Betracht zu ziehen sein wird. Möglicherweise haben wir, wie schon erwähnt, in diesem völligen Gametenschwund unserer Impfmalariastämme im Laufe der fortgesetzten Passagen (über 80 und 90 Passagen) ein für die Impfmalaria allgemeingültiges Verhalten zu erblicken, sodaß das Resultat unseres Experimentes auch für andere, durch eine große Reihe von Mensch-Menschpassagen fortgezüchtete Malariastamm von Gültigkeit wäre. Die Entscheidung hierüber muß weiteren experimentellen Feststellungen überlassen bleiben.

Die praktische Bedeutsamkeit unseres Experiments liegt wohl klar zutage. Es muß auf Grund desselben die Anwendung der Malariatherapie nicht nur in anophelenfreien Gegenden und in Ländern des mitteleuropäischen Klimas, sondern auch in den malariaendemischen, südlichen Ländern als vom epidemiologischen Standpunkte völlig gefahrlos bezeichnet werden. Ein Auftreten von autochthonen Malariainfektionen, resp. eine Propagation einer bestehenden Malariaendemie ist bei Anwendung der Malariatherapie auch in ausgedehntem Maßstabe nicht zu befürchten. Irgendwelche Sicherungsmaßnahmen und Vorkehrungen in hygienischer und epidemiologischer Beziehung an Orten,

in denen die Malariatherapie in Verwendung steht, erübrigen sich daher. Zu alledem muß auf Grund unserer theoretischen Erörterungen allerdings einschränkend hinzugefügt werden, daß hierbei, aber nur soweit die Anwendung der Malariatherapie in malariaendemischen Gegenden in Frage kommt, vorsichtshalber nur durch eine Reihe von Passagen fortgezüchtete, parasitologisch nachweislich so gut wie gametenfreie Malariastämme verwendet werden sollen*).

Zusammenfassung.

Ein von Wagner-Jauregg auf Grund theoretischer Erwägungen über die besondere nosologische Stellung der Impfmalaria angeregtes, unter den optimalsten Versuchsbedingungen durchgeführtes Experiment hat, wie erwartet worden war, die Unübertragbarkeit der Impfmalaria durch Anophelen ergeben. Die beiden bei dem Experiment verwendeten Malariastämme waren praktisch so gut wie gametenfrei.

120 Anophelen haben während 14 Tagen an 11 malariafiebernden Kranken in insgesamt 150 Stichen Blut gesogen und dann weiter, nur mehr 66 an der Zahl, innerhalb 13 Tagen 6 malariafreien Personen insgesamt 127 Stiche beigebracht. Trotz eines 21 Tage langen Inkubationsspielraumes und wiederholter Fieberprovokation ist bei den 6 gestochenen Personen das Malariafieber nicht zum Ausbruch gekommen. Bei denselben Personen ging die Impfung mit Malariablut in normaler Weise auf. Die Sektion der Anophelen ergab in bezug auf Malariainfektion ein negatives Resultat.

Die Anwendung der Malariatherapie ist sowohl in Ländern unseres Klimas, als auch in den südlichen, malariaendemischen Ländern — für diesen letzteren Fall die Verwendung praktisch so gut wie gametenfreier Malariastämme vorausgesetzt — in epidemiologischer Beziehung als völlig gefahrlos zu bezeichnen, die Möglichkeit einer Übertragung der Impfmalaria durch Anophelen auf gesunde Personen muß auf Grund unseres Experiments zurückgewiesen werden.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Wagner-Jauregg*, Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1918, Nr. 21/22 und 39/40. — [2]) *Meidl* und *Russ*, Veröffentl. d. Volksgesundheitsamtes XIV. Wien 1921. — [3]) *Ziemann*, Die Malaria. Mense's Handbuch der Tropenkrankheiten. 1917. — [4]) *Doerr* und *Kirschner*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **92**. 1921. — [5]) *Ascoli*, La malaria. Torino 1915. — [6]) *Dionisi*, Malaria in Luatig: Malattie infettive. Milano 1922. — [7]) *Marchiafava* e *Bignami*, La infezione malarica. Milano 1902.

*) Auf Grund der neuesten Erfahrungen in der Frage der Malariablutkonservierung (vgl. darüber *Dattner* und *Kauders*, Jahrb. f. Psychiatrie u. Neurol. **43**. 1924; *Mühlens* und *Kirschbaum*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **28**. 1924; *Horn* und *Kauders*, Wien. klin. Wochenschr. Nr. 41, 1924) ist es derzeit schon möglich, Malariablut durch über 3 Tage in infektionstüchtigem Zustande zu erhalten, so daß ein Transport aus Orten, wo derartige geprüfte Stämme vorhanden sind, auch in weiter entfernte Gegenden stattfinden kann.

Autorenverzeichnis.

*Hierzu eine Beilage der Verlagsbuchhandlung **Julius Springer** in **Berlin** und **Wien**.*

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

